

Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet et phil. II Michael Hottiger

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Dr. med. vet. Katja Nuss, Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

**Femoroazetabuläres Impingement
im Schafmodell-
Korrelation von dGEMRIC und
T2-Sequenzen mit histologischen und biochemischen
Knorpelbefunden**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Larissa Luisa Arendt

Tierärztin
aus München, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Referent

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Korreferentin

2019

Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet et phil. II Michael Hottiger

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Dr. med. vet. Katja Nuss, Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

**Femoroazetabuläres Impingement
im Schafmodell-
Korrelation von dGEMRIC und
T2-Sequenzen mit histologischen und biochemischen
Knorpelbefunden**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Larissa Luisa Arendt

Tierärztin
aus München, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Referent

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Korreferentin

2019

Für Georg

Meinen Eltern
Ingrid und Rainer Arendt

Meinen Geschwistern
Janina, Niklas und Jasper Arendt

Zusammenfassung.....	1
Summary.....	2
1 Einleitung	3
1.1 Zielsetzung der Arbeit.....	4
2 Literaturübersicht.....	5
2.1 Aufbau des Hüftgelenks.....	5
2.1.1 Die Hüfte des Menschen	5
2.1.2 Die Schafhüfte.....	6
2.1.3 Das Labrum acetabuli von Mensch und Schaf.....	8
2.1.4 Artikulärer Knorpel.....	9
2.2 Femoroazetabuläres Impingement (FAI).....	12
2.2.1 Einteilung des FAI	13
2.2.2 Symptome	15
2.2.3 Diagnostik.....	15
2.2.4 Behandlung.....	18
2.3 Osteoarthrose im Zusammenhang mit FAI.....	20
2.4 MRT	23
2.4.1 MR-Arthrographie	23
2.4.2 Quantitative, biochemische MRT-Sequenzen zur Beurteilung des Knorpelstatus	24
2.4.3 D-GEMRIC	25
2.4.4 T2 und T2*	26
2.4.5 T1 ρ imaging.....	26
2.4.6 Bestimmung der Lokalisation von Gelenkveränderungen (MRT)	27
2.5 Auswertung mikroskopischer Veränderungen	29
2.6 Tiermodelle	29
2.7 Tierexperimentelle Induktion des FAI beim Schaf	30
3 Zielsetzung und Hypothesen	34
3.1 Ziele der Studie.....	34
3.2 Hypothesen	34

4	Material und Methoden	35
4.1	Aufbau der Studie	35
4.1.1	Pilotstudie	35
4.1.2	Hauptstudie	35
4.1.3	Versuchstiere	35
4.2	Operation	36
4.2.1	Präoperative Vorbereitung	36
4.2.2	Anästhesie	37
4.2.3	Chirurgischer Eingriff.....	38
4.2.4	Postoperatives Management	41
4.3	Euthanasie, radiologische Untersuchungen	42
4.3.1	Euthanasie	42
4.3.2	Postmortale Untersuchungen	43
4.4	Probenentnahme und Herstellung der histologischen Schnitte	43
4.4.1	Probenentnahme	43
4.4.2	Herstellung der Blöcke	44
4.4.3	Herstellung der histologischen Schnitte	45
4.4.4	Biochemische Untersuchung	46
4.5	Auswertung	47
4.5.1	Makroskopische Auswertung	47
4.5.2	Auswertung der Röntgenbilder und der CTs	47
4.5.3	Auswertung der MRTs	48
4.5.4	Histologische Auswertung	48
4.5.5	Mikroradiographische Auswertung	49
4.5.6	Biochemische Auswertung	49
4.5.7	Statistik	50
5	Resultate	51
5.1	Operation	51
5.1.1	Pilotstudie	51
5.1.2	Hauptstudie	51
5.2	Makroskopische Beurteilung der Defekte	52
5.2.1	Labrumdefekte	52
5.2.2	Knorpeldefekte	53

5.3	Mikroradiographische Resultate	57
5.3.1	Pilotstudie (n=5 Schafe, 36.04-36.08)	57
5.3.2	Hauptstudie (n=5 Schafe, 36.09-36.14)	59
5.4	Resultate der Röntgenbilder der Hauptstudie (Tier 36.09-36.14)	61
5.5	Resultate der Magnetresonanztomographie der Hauptstudie (Tier 36.09-36.14)	62
5.6	Histologische Ergebnisse	64
5.6.1	Resultate der fünf Schafe der Pilotstudie (Schaf 36.04-36.08)	64
5.6.2	Untersuchung der histologischen Schnitte der fünf Schafe der Hauptstudie (Schafe 36.09-36.14)	67
5.7	Biochemische Resultate	69
5.8	Korrelation von dGEMRIC-/T2-Messzahlen und dem Mankinscore	71
5.9	Korrelation von dGEMRIC-Messzahlen mit Ergebnissen der biochemischen Untersuchung der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14)	75
5.10	Korrelation von dGEMRIC- und T2-Messzahlen mit Ergebnissen der Makroskopie	75
6	Diskussion	77
6.1	Ziel der Studie	77
6.2	Ergebnisse der Pilotstudie	77
6.3	Ergebnisse der Hauptstudie	80
6.3.1	Makroskopische Ergebnisse	80
6.3.2	Mikroradiographische Ergebnisse	81
6.3.3	Histologische Ergebnisse	82
6.3.4	Korrelation von dGEMRIC-/T2-Messwerten mit dem Mankinscore	83
6.3.5	Korrelation dGEMRIC-Messzahlen mit T2-Messzahlen	84
6.3.6	Biochemische Ergebnisse und Korrelation mit dGEMRIC-Sequenzen ..	85
6.3.7	Makroskopische Ergebnisse und Korrelation mit im dGEMRIC-MRT sichtbaren degenerativen Knorpelveränderungen	86
6.4	Schlussfolgerung und Perspektiven	87
7	Literaturverzeichnis	88
8	Abkürzungsverzeichnis	96
9	Anhang	97

9.1	Tabellen	97
9.2	Abbildungen	118

Danksagung	
------------------	--

Lebenslauf	
------------------	--

Zusammenfassung

Diese Studie befasst sich mit dem Thema Femoroazetabuläres Impingement. Das in der Humanmedizin häufig vorkommende Krankheitsbild entsteht durch ein dynamisches Anschlagen von strukturellen Veränderungen am Femur und/oder Azetabulum. Dadurch entstehen fokale Knorpel- und Labrumschäden, welche unbehandelt zur Arthrose führen können. Das FAI kann experimentell im Tiermodell durch eine proximale Keilosteotomie am Schaffemur induziert werden. In dieser Studie wird in unterschiedlichen Zeitabständen zur Erst-OP eine Korrekturosteochondroplastie am Femurhals vorgenommen. Die Pilotstudie mit fünf Schafen hatte den Zweck, das Modell zu etablieren, und die Knorpeldiagnostik im MRI. Zusätzlich sollte der Zeitabstand, in dem eine Korrektur des FAI eine Reduktion der Coxarthrose bewirkt, für zukünftige Studien ermittelt werden. In der Hauptstudie wurde die Korrelation von dGEMRIC-Sequenzen mit histologischen und biochemischen Knorpelanalysen behandelt. Nach der Lebensperiode wurden MRT-Sequenzen angefertigt und diese mit dem Mankinscore und den biochemischen Werten korreliert. Die Messwerte der dGEMRIC-Sequenzen korrelierten gut mit der histologisch sichtbaren Knorpeldegeneration. Eine Korrelation von T2-Messwerten mit dGEMRIC-Messzahlen sowie mit dem Mankinscore und biochemischen Messzahlen konnte dagegen nicht gefunden werden. Mit dieser Studie wurden Grundlagen für folgende Studien geschaffen und dGEMRIC-Sequenzen so wie biochemische Knorpeluntersuchungen im Schafmodell etabliert.

Summary

Femoroacetabular impingement is a pathomechanism of the human hip that can lead to early osteoarthritis. It is defined by a dynamic collision of osseous prominences of the acetabular rim with the femoral head-neck junction. FAI can be surgically induced in sheep hips by a medially closed wedge intertrochanteric osteotomy. The aim of this thesis was to investigate the correlation of biochemical MR imaging techniques with the histological grade of osteoarthritis and biochemical analysis. FAI was surgically induced and corrected by open osteochondroplasty to assess the feasibility of surgical therapy and optimize diagnostic imaging protocols. In a pilot study of five sheep, FAI was corrected at different time points. In the main study of another five sheep, the surgical correction of the deformity was set 70 days postoperatively. After sacrifice, two specific MRI-techniques were acquired (dGEMRIC, T2) and correlated with histological cartilage degeneration (Mankin Score) and biochemical findings of the cartilage. Overall and regional inverse correlation was found between dGEMRIC-indices and the Mankinscore. No overall correlation was found between T2-indices and the Mankinscore. There was no significant overall correlation of the biochemical indices neither with the dGEMRIC-indices nor the T2-values. dGEMRIC-MRI and biochemical evaluation of cartilage was established in an ovine model and allows further investigations of different diagnostic methods in the future.

1 Einleitung

Etwa 10% der Weltbevölkerung leidet aufgrund einer Coxarthrose an Schmerzen, die zu einer eingeschränkten Beweglichkeit des entsprechenden Gelenkes und damit zu Behinderungen, Einschränkungen im Alltag und somit zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität führen können. In der Gruppe der jungen, sehr sportlichen Erwachsenen wird die Coxarthrose am häufigsten durch das Femoroazetabuläre Impingement (FAI) ausgelöst [1]. FAI wurde erstmals Anfang der 90er Jahre beschrieben [2] und ist ein anerkanntes orthopädisches Krankheitsbild. Durch strukturelle Veränderungen am Femur oder am Azetabulum kommt es dabei bei bestimmten Bewegungen zur Einklemmung des Femurhalses am Azetabulum, und dies führt letztendlich initial zu fokalen Knorpel- und Labrumschäden und anschliessend zu einer generalisierten Osteoarthrose.

Durch grosse Forschungsanstrengungen in den letzten Jahren konnten verbesserte diagnostische Methoden, sowie einige Therapieansätze etabliert werden. Das Ziel war es, entweder einer FAI-Arthrose vorzubeugen oder bereits bestehende arthrotische Vorgänge zu verlangsamen. Da Langzeitstudien fehlen, ist bis heute nicht genau bekannt, ob und in wie weit eine Hüftarthrose bei FAI durch chirurgische Interventionen verlangsamt bzw. überhaupt verhindert werden kann, und zu welchem Zeitpunkt diese Operationen am erfolgversprechendsten sind. Wichtige Verfahren zur Bewertung der Knorpelschäden sind das MRT, insbesondere das „delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage“ (dGEMRIC-MRT). dGEMRIC und T2 Mapping sind nicht-invasive Techniken zur Darstellung der Knorpelqualität. Sie werden hauptsächlich für präarthrotische Verhältnisse wie FAI verwendet. Diese Techniken visualisieren indirekt die biochemische Zusammensetzung des hyalinen Knorpels. In einer klinischen Umgebung ist die Korrelation dieser neuen MRT-Techniken mit histologischen Ergebnissen und invasiven biochemischen Knorpelanalysen allerdings schwierig.

Im Tiermodell Schaf kann das FAI durch eine Femur-Keilosteotomie ausgelöst werden. Dadurch kommt es innerhalb von wenigen Monaten zu degenerativen Veränderungen im Hüftgelenk. In bestimmten Zeitabständen nach der Induktion des FAI wird dann eine Korrekturoperation mit Abtragen von knöchernem Material am Femurhals durchgeführt. Auf diese Weise kann bestimmt werden, zu welchem Zeitpunkt eine Korrekturoperation die Ausbildung einer degenerativen Knorpelveränderung im Hüftgelenk noch verhindern oder zumindest reduzieren kann. Histologische und biochemische Untersuchungen von Knorpel und Knochen des Femurkopfs und des Azetabulums können zum Wissen über

das Krankheitsbild des FAI beitragen. Auch die Korrelation der neuen MRT-Techniken mit dem histologischen Goldstandard und invasiven biochemischen Knorpelanalysen ist mit Hilfe des FAI Schafmodells möglich.

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, im Versuchstier Schaf durch eine Keilosteotomie im proximalen Femur ein FAI zu induzieren und nach unterschiedlichen Zeiträumen eine Korrekturoperation vorzunehmen. In der Korrektur-OP wurde im impingierenden Bereich am Femurhals Knochen abgetragen und somit die Ursache des Impingements beseitigt. Nach der Lebensphase der Tiere wurden MRT-Untersuchungen sowie histologische und biochemische Untersuchungen des betroffenen Hüftgelenkes bzw. des Hüftgelenkknorpels gemacht und die Ergebnisse miteinander verglichen.

In einer Pilotstudie wurde dafür bei fünf Schafen ein FAI ausgelöst und entweder: nicht korrigiert, sofort korrigiert oder nach 70, 100 bzw. 140 Tagen korrigiert. Mit Hilfe der Pilotstudie sollte die Auslösung des FAIs im Schafmodell etabliert werden und geeignete Zeitabstände zur Korrektur-OP festgelegt werden. In der Hauptstudie wurde bei fünf Schafen ein FAI ausgelöst und – basierend auf den Ergebnissen der Pilotversuche – innerhalb von 70 Tagen korrigiert.

Die Auswertung der histologischen Schnitte der fünf Schafe der Hauptstudie wurde hier genutzt, um sie mit biochemischen Knorpeluntersuchungen und dGEMRIC-MRT sowie der T2-Technik zu korrelieren.

Die Anwendung der nicht-invasiven dGEMRIC Technik oder der T2-Bildgebung zur detaillierten FAI-Diagnostik ist vielversprechend, da es im klinischen Alltag die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie erleichtert und als prognostischer Faktor in die Entscheidungsfindung eingebunden werden kann.

2 Literaturübersicht

2.1 Aufbau des Hüftgelenks

2.1.1 Die Hüfte des Menschen

Das menschliche Hüftgelenk stellt ein Kugelgelenk dar. Die Gelenkpfanne umgreift den Gelenkkopf bis zu einer Überdeckung um mehr als die Hälfte. Man nennt diesen Subtyp auch Enarthrosis oder Nussgelenk.

Alle drei Teile des Os coxae sind am Aufbau des Azetabulums beteiligt. Die Facies lunata, die etwa einen Dreiviertel-Kreis um die Fossa acetabuli einnimmt, ist mit artikulärem Knorpel versehen. Der knöcherne Pfannenrand besitzt kaudal die Incisura acetabuli, die durch das von Knorpel überzogene Ligamentum transversum acetabuli ergänzt wird. An dieser Stelle wirkt keine Druckbelastung ein. Die tiefe Pfanne des Hüftgelenks wird durch das faserknorpelige Labrum acetabuli noch weiter vertieft. Es ist zirkulär am knöchernen Pfannenrand und am Lig. transversum acetabuli befestigt (Abb. 2.2) [3].

Das Femur, das den längsten Knochen des menschlichen Skeletts darstellt, ist aufgeteilt in Caput femoris, der medial auf dem Collum femoris sitzt, Corpus femoris der nach ventral durchgebogen ist und den Condylus femoris. Der Caput femoris bildet den kugeligen Gelenkkopf und ist bis auf die Fovea capitis femoris grossflächig überknorpelt. Am Übergang vom Collum zum Corpus femoris befindet sich lateral der Trochanter major und mediodorsal der Trochanter minor. Diese dienen als Muskelansatzhöcker [3]. Die Gelenkkapsel des Hüftgelenks ist unmittelbar ausserhalb am Labrum acetabuli an der Pfanne befestigt und reicht distal soweit nach lateral, dass der grösste Teil des Oberschenkelhalses in der Gelenkhöhle liegt. Der Teil des Schenkelhalses, der sich innerhalb der Gelenkhöhle befindet, ist komplett mit Synovialmembran überzogen. Unter dieser Membran verlaufen die Blutgefässe auf dem Knochen, sie ernähren das Femur und durchbohren dazu einige Millimeter distal der Knorpel-Knochen-Grenze die Kortikalis [3].

Der Bandapparat des Hüftgelenks besteht einerseits aus dem kräftigen, mechanisch bedeutsamen Bandapparat, der von aussen in die Gelenkkapsel einstrahlt und sie verstärkt. Andererseits besteht der Bandapparat aus dem intraartikulär verlaufenden Ligamentum capitis ossis femoris, das von der Fovea capitis femoris zur Fossa acetabuli

verläuft. Es hat keine bewegungshemmende Funktion, sondern in ihm verlaufen die Arterien zur Blutversorgung des Femurkopfes [3].

2.1.2 Die Schafhüfte

2.1.2.1 Azetabulum

In dem sich laterodistal öffnenden Azetabulum vereinigen sich die Beckenknochen. Der Darmbeinkörper bildet den kraniallateralen, der Sitzbeinkörper den kaudolateralen Teil und der Schambeinkörper schiebt sich von medial zwischen die beiden Knochen ein (Abb. 2.1). Das Azetabulum passt sich mit seiner Form an das mit ihm artikulierende Caput ossis femoris und dessen Bandapparat an. Die Facies lunata ist peripher gelegen, überknorpelt und mondsichelförmig. Sie dient zur Artikulation. Die raue, mehr zentrale Fossa acetabuli dient als Bandgrube. Der überhöhte knorpelige Rand, der im Bereich der Fossa acetabuli für den Banddurchtritt die Incisura acetabuli aufweist, wird als Pfannenlippen oder Labrum acetabulare bezeichnet [4] (Abb. 2.1).

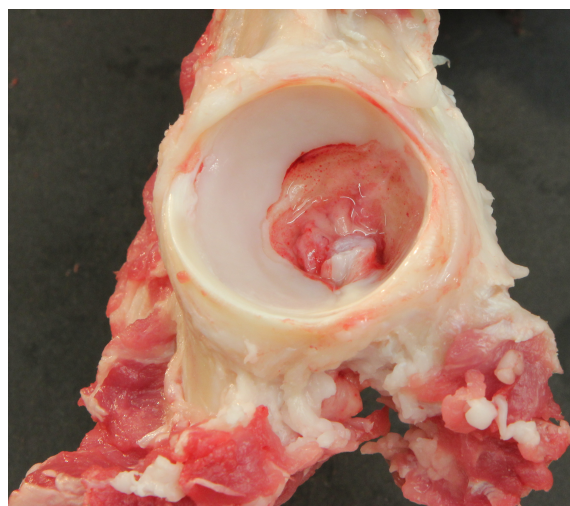


Abb. 2.1: Rechtes Azetabulum eines Schafes

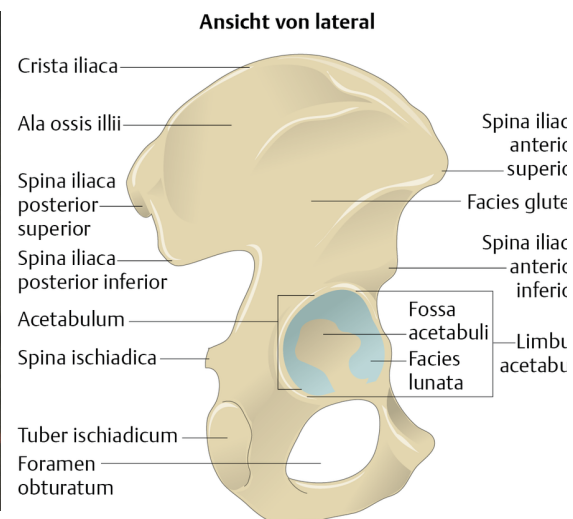


Abb. 2.2: Rechtes Hüftbein eines Menschen in der Ansicht von lateral

(aus Bommas-Ebert, Teubner, Voß, Kurzlehrbuch Anatomie, Thieme, 2011)

2.1.2.2 Os femoris

Neben der Stützfunktion dient der Oberschenkelknochen als stärkster Knochen des Körpers auch dem Vorwärtsschub. Der schlanke Schaft des Schaffemurs ist besonders im unteren Bereich nach kranial gebogen. Das Collum ist sehr ausgeprägt, die stark gewölbte Gelenkfläche ist nach lateral walzenförmig ausgezogen und reicht weit nach medial. Die Fovea capitis ist flach und liegt am Scheitel der Gelenkkopfwölbung. Der Trochanter

major überragt als sagittal gestellter Kamm den Caput nur wenig und geht in die geräumige Fossa trochanterica über (Abb. 2.3). Der Trochanter minor imponiert als Beule am kaudomedialen Rand des Femurs [4].

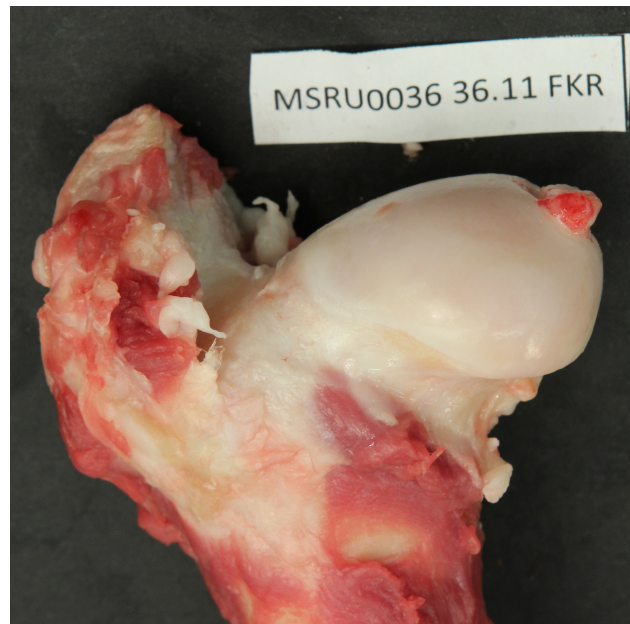


Abb. 2.3: Proximaler Teil des rechten Schaffemurs, Ansicht von cranial

2.1.2.3 Hüftgelenk

Das Hüftgelenk wird durch die Artikulation des Caput femoris mit der Facies lunata der Beckenpfanne gebildet. Das Labrum acetabulare, ein faserknorpeliger Ergänzungssaum, überhöht die Facies lunata, vergrößert die Gelenkpfanne und umgreift den Gelenkkopf um mehr als die Hälfte. Das Hüftgelenk ist jedoch in seiner Dreh- und Seitwärtsbewegung kein vollkommen freies Gelenk. Die Adduktion wird durch die Gesäßmuskeln und die Abduktion durch Bänder und die medialen Oberschenkelmuskeln eingeschränkt. Im Wesentlichen sind – anders als beim Menschen – nur Beugung und Streckung möglich, was auch durch die walzenförmige Verbreiterung des Caput ossis femoris nach lateral zum Ausdruck kommt. Diese relative einfache Bewegung ist ideal für das FAI-Schafmodell. Die Capsula articularis, bzw. seine Synovialis, wird vom Ligamentum capitis ossis femoris eingestülpt und heftet sich distal vom Gelenkrand dem Os femoris und am Rand der Gelenkpfanne an. Das Lig. capitis ossis femoris hat seinen Ursprung in der Fossa acetabuli und zieht zur Fovea capitis des Os femoris. Es ist von der Synovialis der Gelenkkapsel umhüllt. Das Lig. transversum acetabuli hält durch die Überspannung der Inc. acetabuli das Lig. capitis ossis femoris in seiner Lage [4]. Der Knorpel im

Hüftgelenk vom Schaf (0.52 +/- 0.10 mm) ist signifikant dünner als derjenige des Menschen (1.82 +/- 0.18 mm) [5].

2.1.3 Das Labrum acetabuli von Mensch und Schaf

Das azetabuläre Labrum spielt eine wichtige Rolle in der Funktion der Hüfte des Menschen. Daher ist die Erhaltung und Reparatur des Labrums bei chirurgischen Eingriffen ein sehr wichtiges Ziel [6], das es zu besseren klinischen Ergebnissen in der Impingementchirurgie führt.

Das Labrum gehört zum Weichgewebe des Hüftgelenks und ist am Rande des Azetabulums befestigt. Gemeinsam mit dem Ligamentum transversum acetabuli formt das Labrum acetabuli einen durchgehenden Ring [7]. Es besteht aus einem artikulären Teil und einem Bereich mit nicht artikulärer Oberfläche. Die artikuläre Oberfläche des Labrums verschmilzt mit dem hyalinen Knorpel des Azetabulums. Diese besteht aus einer etwa 1.26 mm dicken Knorpelschicht [8] in einer 1-2 mm breiten Übergangszone [7]. Am Übergang zum Knochen besteht das Labrum aus Faserknorpel, einer Mischung aus weissen Fasern und knorpelartigem Gewebe [9]. Posterior setzen die Kollagenfasern senkrecht zum Rand des Azetabulums an, wobei die Fasern anterior parallel verlaufen. Dadurch reagiert das Labrum besonders in diesem Bereich anfällig auf Scherkräfte. Beim FAI kommt es daher im Rahmen des Anschlags zu einer Läsion dieser natürlicherweise schwächeren Zone des Labrums. Der erste Befund ist eine chondrolabrale Separation. Der Bereich des Labrums ohne Gelenksoberfläche, besteht aus Bindegewebe und ist direkt mit dem Knochen verbunden. Dies ermöglicht Nerven und Blutgefässen das Gewebe zu durchqueren [7]. Im Unterschied zum Knorpel hat das Labrum freie Nervenendigungen, Mechanorezeptoren und Schmerzfasern.

Durch das feste Umschliessen des Femurkopfes ist es eine der Hauptaufgaben des Labrum acetabuli, als Abdichtung zu fungieren. Dadurch wird ein unter Druck stehender, mikroskopisch kleiner Film aus intraartikulärer Flüssigkeit gebildet, die zum Druckausgleich beiträgt. Dies verringert den Gleitkoeffizient und reduziert dadurch die mechanische Reibung, Deformation und Verhärtung des Knorpels [10-12]. Zusätzlich trägt das Labrum acetabuli mit seiner Saugwirkung zwischen dem Azetabulum und dem Femurkopf zur Hüftstabilität bei. Durch die enge Passform wird eine Vakuumdichtung zwischen Femurkopf und Azetabulum erzeugt, die beide zusammenhält und gegen Ablenkungskräfte widerstehen lässt [13]. Zusätzlich vergrößert das Labrum die Fläche des Hüftgelenks und reduziert dadurch die Druckbelastung auf den Knorpel [14, 15]. Das

Labrum acetabuli spielt auch bei der Abwehr von Rotationen und Parallelverschiebungen durch extern einwirkende Kompression und Last eine Rolle.

An einem menschlichen Kadavermodell konnte gezeigt werden, dass sich die externe femorale Torsion um ungefähr 7° erhöht, wenn eine ringsherum laufende Zusammenhangstrennung des Labrums besteht und eine externe Last zugeführt wird. [16, 17]. Durch das Wiederherstellen eines intakten Labrums konnte die Gegenwehr gegen Rotation erfolgreich wiederhergestellt werden. Ein ähnlicher Effekt konnte auch bei anteriorer Parallelverschiebung festgestellt werden [17]. Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass ein instabiles Gelenk zu Knorpeldegeneration und darauf folgend zu Osteoarthritis führen kann. Die Kadaverstudie von van Arkel et al [18] zeigte allerdings, dass das neben der ossären Gelenksführung iliofemorale und ischiofemorale Band die primären Weichteilstabilisatoren des Hüftgelenks sind, und das Labrum in der Prävention der Dislokation der Hüfte nur eine Rolle als sekundärer Stabilisator in Positionen wie geringer Flexion und Extension trägt [18].

Risse im Labrum sind weitaus am häufigsten mit bestimmten Pathomorphologien im Hüftgelenk verbunden. Zu diesen gehören Hüftdeformationen bei FAI oder Dysplasie [19]. Sie können aber auch durch Überbelastung in sehr intensiven repetitiven Sportarten, wie z.B. bei Balletttänzern, verursacht werden [20].

2.1.4 Artikulärer Knorpel

2.1.4.1 Aufbau

Das Gewebe, das am meisten zur funktionellen Kapazität von Gelenken beiträgt, ist der artikuläre Knorpel. Er formt die tragende Oberfläche der Gelenke [21-24] und kommt in unterschiedlicher Dicke, mit unterschiedlicher Zelldichte, Matrixzusammensetzung und mit variierenden mechanischen Funktionen innerhalb ein- und desselben Gelenkes vor. Diese Parameter variieren aber auch zwischen den verschiedenen Gelenken und Spezies [25]. Trotzdem besteht der artikuläre Knorpel in allen synovialen Gelenken aus den gleichen Komponenten, hat dieselbe Grundstruktur und übt die gleiche Funktion aus. Obwohl er nur einige Millimeter dick ist, hat er eine hohe Kompressionsfestigkeit und -belastbarkeit. Zusätzlich minimiert er die Belastung auf den subchondralen Knochen [26]. Das Acetabulum und der Femurkopf sind, mit Ausnahme der Fossa und Fovea capitis, von dünnen Schichten hyalinen Knorpels überzogen. Die Hufeisenform der Fascia lunata verteilt den Belastungsstress innerhalb des Gelenks gleichmässig. Die insgesamt Dicke

des Knorpels nimmt von peripher nach zentral hin zu, allerdings nehmen die einzelnen Knorpelschichten des Azetabulums, so wie auch des Femurkopfs von zentral nach peripher ab [27].

Durch das Eröffnen eines normalen Gelenks, kommt die glatte, glitschige und feste Oberfläche des Gelenkknorpels zum Vorschein. Dieser ist auch bei einer Sondierung verformungsresistent. Mikroskopische Untersuchungen zeigen, dass Gelenkknorpel vor allem aus extrazellulärer Matrix mit einer geringen Zellzahl besteht. Es fehlen ihm zwar Blutgefässe, Lymphgefässe und Nerven, er hat aber eine aufwendige und hoch geordnete Struktur, und komplexe Interaktionen zwischen den Chondrozyten und der Matrix versorgen und erhalten das Gewebe [22]. Im Vergleich zu anderen Geweben besitzt Gelenkknorpel eine geringe Stoffwechselaktivität. Dadurch können Reaktionen auf Belastung oder Verletzung vor allem anfänglich nur mit mikroskopischen oder metabolischen Studien belegt werden.

2.1.4.2 *Matrix*

Die extrazelluläre Matrix des artikulären Knorpels besteht aus zwei Komponenten. Zum einen aus Gewebeflüssigkeit und zum andern aus einem Netzwerk aus strukturbildenden Makromolekülen, wie Kollagenen, Proteoglykanen, nicht-kollagenen Proteinen und Glykoproteinen. Durch die Interaktionen zwischen diesen beiden Komponenten entstehen die mechanischen Eigenschaften des Gewebes, wie Steifheit und Belastbarkeit [24]. Diese werden ebenfalls erheblich durch die Wechselbeziehung zwischen dem Gewebswasser, welches 80 Prozent des Nassgewichtes des artikulären Knorpels ausmacht und den Matrix-Makromolekülen beeinflusst [24, 28]. In dieser Flüssigkeit sind Gase, kleine Proteine, Metaboliten und eine hohe Konzentration von Kationen enthalten, um die negativ geladenen Proteoglykane auszugleichen [24]. Die strukturellen Makromoleküle des artikulären Knorpels machen 20-40 Prozent des Nassgewichts aus [28]. Das kollagene fibrilläre Netzwerk gibt dem Knorpel seine Form und seine dehnbare Festigkeitseigenschaften [29]. Proteoglykane und nicht-kollagene Proteine binden sich an dieses kollagene Netzwerk. Dieses molekulare Gerüst ist mit Wasser ausgefüllt. Artikulärer Knorpel enthält zwei grosse Klassen an Proteoglykanen. Die grossen aggregierenden Moleküle oder auch Aggrekane und die kleineren Proteoglykane einschliesslich der dEcoRIIn, Biglykane und Fibromoduline (Abb. 2.4) [22].

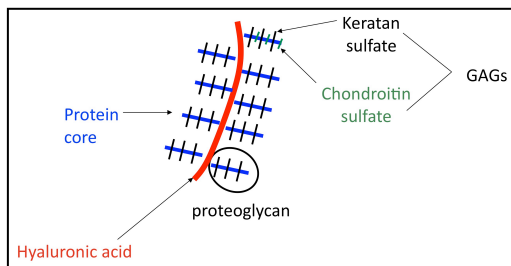


Abb. 2.4: Aufbau Proteoglykan Aggregat
(Bild: Mfigueiredo, www.arthrovitan.de)

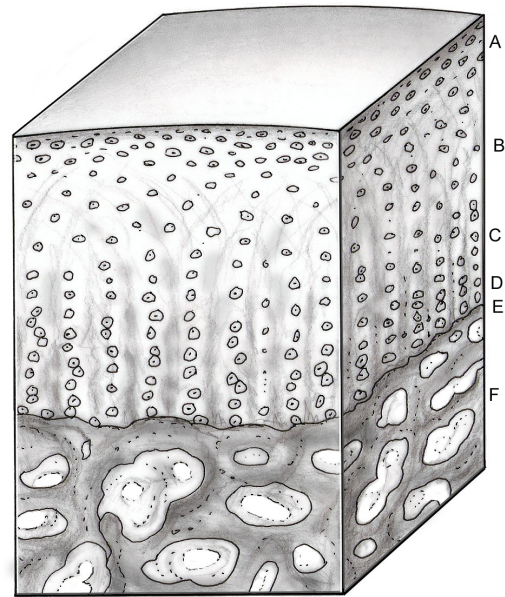


Abb. 2.5: Aufbau hyaliner Knorpel.
A: Tangentialzone, B: Übergangszone,
C: Radiärzone, D: mineralisierte Zone,
E: Tidemark, F: subchondraler Knochen
(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med.
Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.1.4.3 Die Knorpelzonen

Der artikuläre Knorpel besitzt eine hoch organisierte Struktur. Die Chondrozyten, Kollagene, Proteoglykane, nicht-kollagene Proteine und Glykoproteine sind hier einzigartig angeordnet und formen den Knorpel. Morphologische Unterschiede im Bereich der Chondrozyten und der Matrix von der artikulären Oberfläche bis zum subchondralen Knochen ermöglichen es, vier Zonen zu unterscheiden: Die oberflächliche Zone, die Übergangszone, die radiäre Zone und die kalzifizierte Knorpel-Zone [23] (Abb. 2.5). Die Ausprägung dieser Zonen unterscheidet sich innerhalb der Gelenke und zwischen den verschiedenen Spezies [22, 28].

Die oberflächliche ist die dünnste Zone mit spezialisierten mechanischen und biologischen Eigenschaften. Die Chondrozyten sind so angeordnet, dass sie parallel zur Gelenkfläche liegen. Sie produzieren eine Matrix mit einem im Vergleich zu den anderen Schichten hohen Kollagen- und niedrigen Proteoglykangehalt. Die eng aneinander liegenden Kollagenfibrillen schaffen eine „Oberfläche“ für den artikulären Knorpel. Diese hat die Fähigkeit, den Übertritt von grossen Molekülen, sowie Antikörpern oder anderen Proteinen einzuschränken. Durch diese Barriere-Funktion kann der Knorpel vom Immunsystem ferngehalten werden. Durch eine Zerstörung der oberflächlichen Schicht werden daher nicht nur die mechanischen Eigenschaften und die Struktur des Knorpels

verändert, sondern es kann auch zu einer Freisetzung von Knorpelmolekülen kommen, die dann das Immunsystem aktivieren und damit eine Entzündungsreaktion auslösen.

Die Übergangszone liegt zwischen der oberflächlichen und der radiären Zone. Sie ist mehrfach so dick wie die oberflächliche Zone und ihre Zellen haben deutlich mehr synthetisierende Organellen, Endoplasmatische Reticula (ER) und Golgi-Apparate. Sie weisen eine sphäroide Form auf und synthetisieren eine Matrix mit einer höheren Proteoglykankonzentration, aber mit einer niedrigeren Konzentration an Wasser und Kollagenen.

In der radiären Zone sind die Zellen ebenfalls sphäroid und neigen dazu, sich in Kolonnen senkrecht zur Oberfläche anzuordnen. Die Kollagenfibrillen in dieser Zone haben den grössten Durchmesser und die Zone besitzt die höchste Konzentration an Proteoglykanen und die niedrigste Konzentration an Wasser. Die Kollagenfasern reichen bis über die Grenze, die als eine dünne basophile Line im Mikroskop sichtbar ist und die als Korrespondenz zwischen nicht-kalzifizierten Knorpel und kalzifizierten Knorpel fungiert.

Die kalzifizierte Knorpelzone separiert die radiäre Zone vom subchondralen Knochen. Die Zellen sind wesentlich schmaler und in manchen Regionen scheint es, als seien sie komplett vom kalzifizierten Knorpel umgeben. Dadurch haben sie vermutlich eine geringere metabolische Aktivität. Aktuelle Arbeiten lassen vermuten, dass sie bei Entwicklung und Fortschritt von Osteoarthritis eine Rolle spielen. Den Übergang zum subchondralen Knochen markiert die Tidemark (siehe Abb. 2.5) [22].

2.2 Femoroazetabuläres Impingement (FAI)

FAI ist ein dynamischer Pathomechanismus der Hüfte, welcher unbehandelt zu einer Arthrose führen kann. Durch strukturelle Veränderungen am Femur oder am Azetabulum kommt es bei extremen Bewegungen zu einem verfrühten, schmerzhaften Kontakt des Femurhalses mit dem Azetabulum. Dieser Kontakt führt zu Labrum- und Knorpelschäden und schlussendlich zu einer Osteoarthritis der Hüfte. Impingement kann allerdings auch ohne strukturelle Veränderungen auftreten, z.B. bei Patienten mit extremen Bewegungsabläufen wie Balletttänzern oder durch eine generelle Hyperlaxizität. Strukturelle femoroazetabuläre Veränderungen treten für gewöhnlich anterosuperior auf und führen zur stetigen Reibung bei Beugung, nach innen gerichteter Rotation und bei Adduktion [30].

2.2.1 Einteilung des FAI

Das FAI kommt in zwei Ausprägungen (siehe Abb. 2.6) vor, dem Cam-Impingement und dem Pincer Impingement (siehe Abb.2.7).

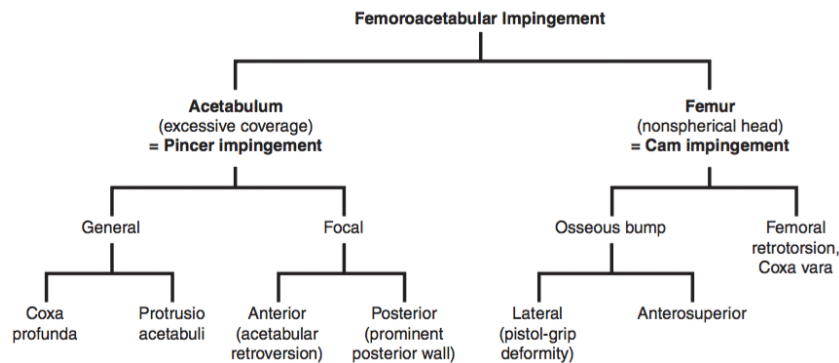


Abb. 2.6: Einteilung des Femoroazetabulären Impingements (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

Das *Cam-Impingement* („Nockenwellen-Impingement“) tritt häufig bei Männern mit einem Durchschnittsalter von 32 Jahren auf; die Ursache der Erkrankung liegt am Femur. Der unphysiologisch asphärische Femurkopf verursacht bei Bewegung eine Einklemmung im Azetabulum [31-33]. Diese knöchernen Zusammentreffen führen zu einer Abnahme des Abstandes zwischen Femurkopf und Femurhals (Abstand zwischen dem grössten Durchmesser des Femurkopfs und dem am prominentesten ausgebildeten Teil des Femurhalses) [34]. Cam-Impingement kann durch eine knöcherne Zubildung am Übergang zwischen Femurkopf und Femurhals oder durch eine Verformung von Femurkopf oder -hals verursacht werden. Knöcherne Zubildungen sind typischerweise am lateralen Teil des Übergangs von Femurkopf zu Femurhals oder am anterosuperioren Teil zu finden. Liegen sie lateral, wird dies als „Pistol grip deformity“ bezeichnet [35, 36]. Als Ursachen für Cam-Impingement können neben epiphysialen Wachstumsabnormalitäten [36] verschiedene andere Ursachen vorliegen. Dazu gehören z.B. eine subklinisch verlagerte Epiphysenfuge [37], Morbus Legg-Calvé-Perthes [38] oder es kann nach Oberschenkelhalsfrakturen auftreten [39]. Ein Cam-Impingement kann ausserdem idiopathischer Natur sein. Zu einem femoralen Cam-FAI kann es aber auch durch reduzierte femorale Torsion oder durch Coxa Vara/Valga kommen [30].

Die sich wiederholende Einklemmung von Teilen des Femurs im Azetabulum haben zunächst eine Ruptur des Labrums zur Folge. Typischerweise kommt es initial zu einer chondrolabralen Separation und im weiteren Verlauf der Erkrankung zu ausgedehnteren Labrumläsionen. Zeitgleich kommt es an der gleichen Stelle zu einer Abreibung des

azetabulären Knorpels und einer Ablösung des Knorpels vom subchondralen Knochen [34]. Der von diesen Veränderungen betroffene Teil des Knorpels ist viel grösser als es beim Pincer Impingement beobachtet wird, da die Cam-Deformität in das Gelenk eindringen kann. Grosse Anteile des Knorpels können von Delaminierung und Knorpelspalten betroffen sein [35, 36].

Beim *Pincer Impingement* („Zangen-Impingement“) liegt die Ursache für das FAI typischerweise im Azetabulum. Vom Pincer Impingement sind vor allem Frauen mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren betroffen. Die Veränderungen können durch verschiedene Funktionsstörungen entstehen [40]. Dazu gehören eine generelle oder lokale exzessive azetabuläre Überdachung. Diese führen bei Hüftflexion zu einem abnormalen Kontakt zwischen Azetabularrand und Femurhals. Dies verursacht vor allem periphere Schäden am Azetabularrand. Die Hüften weisen eine charakteristische Rinne im Femurhals auf, die vermutlich durch Umbauprozesse entsteht. Durch den vielfachen chronischen Kontakt zwischen Azetabularrand und Femurhals wird das Labrum eingeklemmt und der peripherste Knorpelteil abgelöst und ausgefranst.

In vielen Hüftgelenken ist allerdings eine Mischung beider FAI-Ausprägungen sichtbar, dies wird dann als gemischtes Impingement bezeichnet [41].

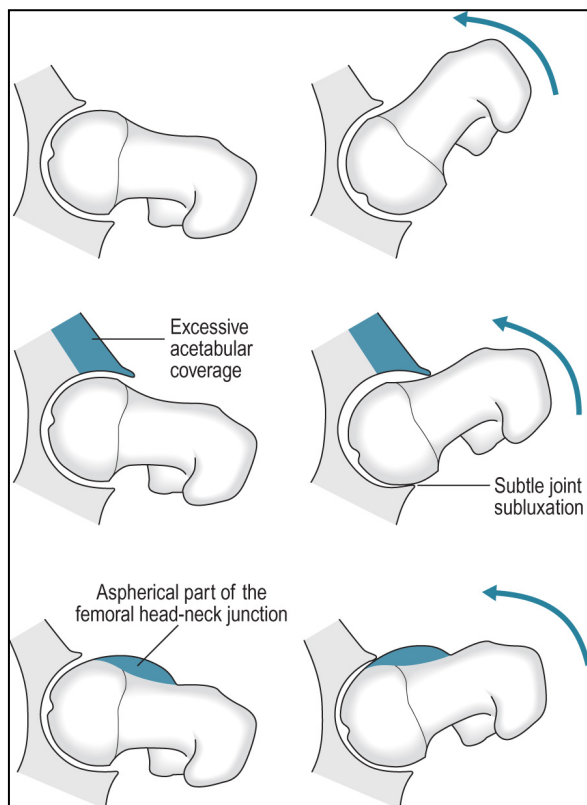


Abb. 2.7: Normale Hüftkonfiguration mit uneingeschränkter Bewegung (Oben). Pincer Impingement mit übermässiger acetabulären Überdeckung. Posteriorer Teil des Gelenks ist beschädigt (Mitte). Cam Impingement mit asphärischen Anteilen am Femurhals (Unten) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.2.2 Symptome

Femoroazetabuläres Impingement tritt am häufigsten bei jungen und aktiven Erwachsenen auf. Es macht sich typischerweise durch Schmerzen in der Leiste bemerkbar, welchen oft ein Mikrotrauma vorangegangen ist. Im Anfangsstadium ist der Schmerz intermittierend und verstärkt sich bei starker Beanspruchung der Hüfte, langen Autofahrten oder nach langem Sitzen [42]. Mechanische Symptome wie Blockieren, Verhaken oder Knacken können dazukommen und sind meist durch Risse im Labrum verursacht [43].

2.2.3 Diagnostik

Einige Studien haben gezeigt, dass Patienten mit FAI typischerweise eine eingeschränkte Flexion und Innenrotation im betroffenen Hüftgelenk zeigen [44]. Die Untersuchung kann allerdings falsche Resultate ergeben, wenn individuelle Schief lagen oder Beckenrotationen ausser Acht gelassen werden. Diese sind während der Untersuchung häufig schwierig zu erkennen oder zu kontrollieren insbesondere wenn sich der Patient in Rückenlage befindet [45]. Dabei ist eine gute präoperative Einschätzung der Impingement-freien Bewegung und einer Identifikation des impingierenden Bereichs für die Planung der Operation von grosser Wichtigkeit. Zum Beispiel ist eine komplette chirurgische Dislokation zur Erkennung des Pathomechanismus nicht nötig, wenn die Quelle des Impingements bereits vorher bekannt ist und mit weniger invasiven Zugängen adressierbar ist. Zudem können auch weniger invasive Zugänge, wie z.B. Arthroskopien mit höherer Präzision ausgeführt werden, wenn der exakt abzutragende Anteil schon vorher bekannt ist [46].

FAI vom Cam-Typ kann mit Hilfe von Röntgenbildern und MRT-Bildern dargestellt werden. Die knöchernen Veränderungen beim Pincer-Typ können vor allem anhand von Röntgenbildern diagnostiziert werden [47-49].

2.2.3.1 Klinische Befunde

Patienten mit FAI zeigen in der klinischen Untersuchung einen eingeschränkten Bewegungsumfang des betroffenen Hüftgelenkes. Dabei sind vor allem Flexion und nach innen gerichtete Rotation betroffen [42, 50]. Ein positives Zeichen bei anteriorem Impingement ist dann vorhanden, wenn die erzwungene *interne* Rotation und Adduktion bei 90° gebeugtem Bein wiederholt den für den Patienten störenden Schmerz reproduziert. Bei einem posterioren Impingement spricht man von einem positiven

Zeichen, wenn die erzwungene *externe* Rotation in voller Streckung schmerzhaft ist [42, 51]. Das „Drehmann“ Zeichen ist dann positiv, wenn es bei Hüftbeugung zu einer unvermeidlichen passiven externen Rotation kommt beim vorderen Impingement [52] (Abb. 2.8).

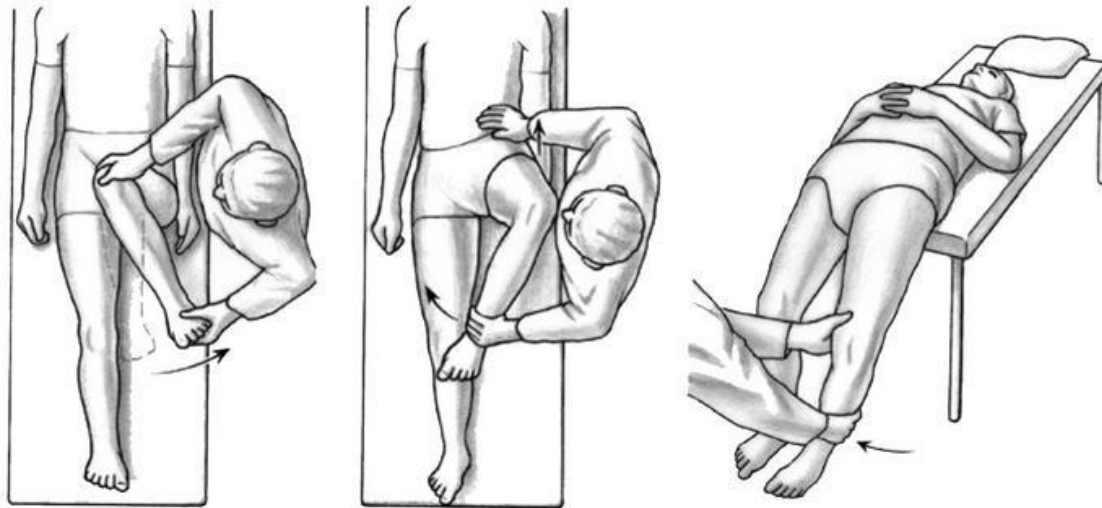


Abb. 2.8: Klinische Tests zur Diagnose des Femoroazetabulären Impingements. Positives Anteriores Impingement Zeichen (links). Positives "Drehmann" Zeichen (Mitte). Positives posteriores Impingement Zeichen (rechts) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.2.3.2 Röntgenbilder als diagnostisches Mittel

Bildgebende Verfahren sind unerlässlich, um Gelenkentzündungen, eine avaskuläre Nekrose des Femurkopfes oder andere Gelenkveränderungen auszuschliessen. Bei Verdacht auf FAI sollten MRI mit intraartikulärer Applikation von Kontrastmittel erfolgen. Mit diesen Techniken können Risse im Labrum, Knorpelschäden und andere pathologischen Anzeichen innerhalb des Hüftgelenks ausgeschlossen oder bestätigt werden [53].

Um falsche Diagnosen zu vermeiden, haben sich Röntgenaufnahmen unter standardisierten Bedingungen als wichtig erwiesen. Röntgenbilder in inkorrekt Lagerung führen zu inkorrekten Diagnosen, vor allem beim Pincer-Typ. Beim Cam-Typ kann röntgenologisch die „pistol grip“ Deformation dargestellt werden. Charakteristisch dafür ist die Abflachung der normalerweise konkaven Oberfläche des lateralen Aspektes des Femurkopfes. Diese wird verursacht durch eine abnormale Verbreiterung der mehr horizontal gelegenen femoralen Epiphyse.

Zum Standard bei der röntgenologischen Darstellung des FAIs gehören zwei Aufnahmen: Eine anteroposteriore Beckenübersicht und eine axiale, schräge Aufnahme des proximalen Femurs [42]. Als Alternative zur axialen Ansicht kann eine Dunn/Rippstein

Aufnahme bei 45° Beugung angefertigt werden. Sie zeigt pathologische Veränderungen am anterioren Teil des Übergangs vom Femurkopf zum Femurhals [54].

Für die anterioposteriore Projektion liegt der Patient in Rückenlage mit 15° nach innen rotierten Beinen, um einer femoralen Antetorsion entgegen zu wirken, damit der proximale Femur besser in seiner Kontur projiziert wird. Auf diese Weise ist es möglich, die Konturen des lateralen Femurhalses besser zu erfassen [55]. Bei der axialen Aufnahme wird der zentrale Strahl auf die Inguinalfalte gerichtet [56, 57]. Wenn diese Grundvoraussetzungen der korrekten Positionierung des Patienten und einer akkuraten Röntgentechnik nicht erfüllt sind, sollten Röntgenbilder mit grosser Vorsicht beurteilt werden [53].

Degenerative Veränderungen können mit verschiedenen Bewertungssystemen für Osteoarthritis beurteilt werden. Am meisten verbreitet sind dabei die Tönnis [58] und die Kellgren-Lawrence Bewertungssysteme [59].

Der Grad der degenerativen Veränderungen ist ausschlaggebend für den Erfolg einer chirurgischen Therapie. Es hat sich gezeigt, dass Tönnis Grade von 1 oder mehr und eine Verengung des Gelenkspalts auf weniger als zwei mm mit einem schlechten postoperativen Ergebnis einhergehen. Meistens enden diese mit einer Hüftprothese [60-62]. Die Einbeziehung von Röntgenbildern zur Bewertung von qualitativen und quantitativen FAI-Merkmalen, sowie von degenerativen Gelenkveränderungen erweist sich wegen einer hohen Variabilität zwischen verschiedenen Beurteilenden immer wieder als problematisch [63, 64].

2.2.3.3 CT-Aufnahmen als diagnostisches Mittel

Die Schwierigkeiten in der Behandlung eines FAI liegen auch in der Problematik, den Bereich und den Schweregrad des Impingements zu bestimmen. Es gibt wenige objektive Methoden, um eine Behandlung zu planen und durchzuführen. Eine non-invasive Methode zur Diagnosestellung und individuellen Therapieplanung ist wünschenswert [65]. MRT-Aufnahmen eignen sich nur eingeschränkt zur Bewertung von knöchernen Deformitäten des Femurs und des Acetabulums. Daher sind neben Röntgenaufnahmen und einem MRT auch CT-Aufnahmen sinnvoll [32]. Die Qualität und Aussagekraft eines CTs wird nur wenig durch die Lagerung des Patienten oder die Erfahrung des radiologischen Technikers beeinflusst. Zweidimensionale Computertomographien sind allerdings nicht ausreichend, um auch kleine Konturveränderungen des Übergangs von Femurkopf zu Femurhals nachzuweisen. Ebenfalls können sie die Achse von Femurkopf

und Femurhals nicht darstellen [66]. Dazu wurden dreidimensionale CT-Aufnahmen entwickelt. Diese haben sich bei der Diagnostizierung von FAI-Veränderungen der Hüfte als sehr hilfreich erwiesen. Die Software „HipMotion“ (Universität Bern, Schweiz) kann eine CT-abhängige dreidimensionale kinematische Analyse des Gelenks durchführen. Auf Grundlagen eines CT-Scans der Hüfte und der femoralen Kondylen rekonstruiert HipMotion ein 3D-Modell des Hüftgelenkes. Es kalkuliert den präoperativen Bewegungsumfang bis es zu einem knöchernen Kontakt am impingierenden Ort kommt. Der Bereich des Impingements auf azetabulärer Seite, sowie auf der Seite des Femurs können damit lokalisiert werden. Postoperativ ist das Programm ebenfalls hilfreich zur Bewertung des Therapieerfolges oder zur Evaluierung von Restdeformitäten [65].

CT-Aufnahmen können zwar keine chondralen oder labralen Verletzungen darstellen, [67], die Vorteile eines CTs gegenüber Röntgenbildern sind aber die einfachere Berechnung des Alpha-Winkels und die Möglichkeit, 3D-Bilder schnell herzustellen. Allerdings ist die Strahlenbelastung des Patienten grösser als bei konventionellen Röntgenbildern.

Mit Hilfe des Alpha-Winkels kann ein Cam-Impingement diagnostiziert werden. Er beurteilt die Asphärizität des Femurkopfes und den reduzierten Abstand zwischen Femurkopf und -hals. Er wird normalerweise in der schrägen axialen CT-Aufnahme gemessen. Ein Winkel von mehr als 50° wird als abnormal angesehen [33]. Vorhergehende Studien [68-70] haben gezeigt, dass der reduzierte Abstand zwischen Femurhals und Femurkopf am stärksten im anterosuperioren Teil des Übergangs von Femurkopf zu -hals zu finden ist. Als weiteres diagnostisches Mittel dient die MRT (siehe Kapitel 2.4).

2.2.4 Behandlung

Im letzten Jahrzehnt haben sich die Behandlungsmethoden des FAI stark verbessert und verfeinert. Diese Entwicklung wurde durch das zunehmende Verständnis der vielen verschiedenen Faktoren, die zur Entstehung des FAI beitragen, beeinflusst. Dazu haben sich immer mehr OP-Methoden etabliert, mit denen die Konturen des proximalen Femur und des Azetabulums korrigiert werden können [71]. Eine erfolgreiche Therapie des FAI benötigt vor allem eine genaue Diagnose. Dazu gehört die Frage nach der Ursache der Schmerzen und der Ausschluss anderer Erkrankungen. Zusätzlich spielen auch das Alter der Patienten und deren Lebensumstände eine Rolle. Die Wahl der richtigen

Therapiemethode sollte dementsprechend an die vorhandenen Schäden angepasst werden [41].

2.2.4.1 Konservatives Management

Die Prävalenz von FAI Zeichen in asymptomatischen Hüften ist relativ hoch. Daher sollte, abhängig von Patienten und klinischem Bild, der erste Schritt der Versuch einer konservativen Therapie sein [72, 73]. Diese besteht aus Physiotherapie sowie Einschränkungen der athletischen Aktivitäten [41]. Ein Versuch der Medikation mit entzündungshemmenden Medikamenten ist angebracht, um akuten Schmerz in symptomatischen Hüften zu mindern [74]. Auch bei sehr stark fortgeschrittenen arthrotischen Veränderungen des Gelenks werden Medikation und andere konservative Methoden empfohlen. Gelenkerhaltende chirurgische Massnahmen sind allerdings im letzteren Fall meist nicht mehr indiziert [41]. Obwohl bei manchen Patienten die konservative Therapie geeignet und vorübergehend erfolgreich sein kann, ist eine Aktivitätseinschränkung bei jungen Patienten meist schwierig. Bevor der Entscheid für eine OP gefällt wird, sollten die konservativen Methoden aber ausgeschöpft sein [74]. Da der zeitliche Ablauf der Osteoarthritis individuell sehr unterschiedlich ist, muss engmaschig kontrolliert werden, um den Zeitpunkt für eine Operation nicht zu verpassen [75].

2.2.4.2 Chirurgische Methoden

Momentan werden drei verschiedene chirurgische Techniken angewendet um ein FAI zu behandeln. Dazu gehört die chirurgische Dislokation der Hüfte, eine kleine anteriore Arthrotomie mit oder ohne Arthroskopie, sowie die alleinige Arthroskopie [41].

Seit der Beschreibung der chirurgischen Dislokation als Zugang zur Hüfte in 1992 durch Ganz et al. [51] hat sich die Kenntnis über die Blutversorgung des proximalen Femurs stark verbessert. Dadurch hat sich diese Methode zu einem sehr sicheren Zugang zur Hüfte entwickelt ohne die Gefahr der Entstehung einer avaskulären Femurkopfnekrose. Dabei wird das Hüftgelenk exartikuliert, um Knochenzubildungen abzutragen. Zusätzlich kann auch, wenn nötig, der Rand des Acetabulum abgetragen das Labrum wieder refixiert und allfällige Knorpelläsionen therapiert werden [76]. Ziele dieser Therapiemethode sind Schmerzminderung, Funktionsverbesserung und Vorbeugung oder Verlangsamung einer fortschreitenden Osteoarthritis [60].

Die Vorteile der Dislokation sind die komplette Einsicht in das Hüftgelenk mit Zugang zu Azetabulum und Femurkopf. Dieses Operationsverfahren ist besonders für die Behandlung von posterioren Läsionen am Hüftgelenk sowie im Randbereich des Azetabulums geeignet. Die Nachteile sind die Notwendigkeit der Durchführung einer Trochanterosteotomie sowie die etwas verlängerte Rehabilitation [41].

Die Vorteile einer anterioren „kleinen“ Arthrotomie mit oder ohne Arthroskopie sind das geringere Weichteiltrauma (ohne Osteotomie) mit der gleichzeitigen Möglichkeit zur Darstellung des zentralen Kompartiments des Hüftgelenks und der Behandlung von Knorpelverletzungen (bei zusätzlicher Arthroskopie). Ausserdem können gleichzeitig Cam-Veränderungen behandelt werden, etwas schwieriger aber Labrum- und azetabuläre Randverletzungen. Der Vorteil einer Arthroskopie ist vor allem der minimale chirurgische Eingriff. Durch das Fehlen einer Osteotomie können die Patienten nach der OP schneller mit Physiotherapie behandelt werden. Probleme können hier die länger dauernde intraoperative Traktionszeit sein. Die arthroskopische RepARATION des Labrums so wie Korrekturen des azetabulären Randes sind technisch anspruchsvoll [41]. Offene und arthroskopische Eingriffe haben im allgemeinen vielversprechende Kurz- und Langzeit-Prognosen [61].

2.3 Osteoarthrose im Zusammenhang mit FAI

Für viele Fälle von Gelenkschmerzen und Mobilitätseinschränkungen ist die Degeneration des artikulären Knorpels, sowie der fortschreitende Verlust der normalen Knorpelstruktur und Funktion [77] verantwortlich. Diese Degeneration tritt bei idiopathischer oder primärer Osteoarthrose auf. Sie kann aber auch sekundär, durch Gelenkverletzungen, Entwicklungsstörungen sowie metabolische oder entzündliche Störungen verursacht werden [78]. Als Ursache für eine sekundäre Osteoarthrose ist FAI in jungen Patienten weit verbreitet [38].

Die Erkrankung beinhaltet vor allem den progressiven Verlust artikulären Knorpels. Weitere Merkmale sind Sklerose des subchondralen Knochens, die Ausbildung von subchondralen Knochenzysten und von Osteophyten [79].

Bei Schädigung reagiert der Knorpel mit einer definierten Reihenfolge von Abläufen. Dazu gehören eine Verringerung des Wassergehaltes, Matrixabbau durch endogene Enzyme, Zellsterben und Nekrose. Sie werden gefolgt von einer Zersetzung der extrazellulären Matrix und einem Verlust der wesentlichen Bestandteile des Knorpels in den Gelenkspalt, was zu einer Entzündungsreaktion im Synovium führt. Anschliessend

kommt es zur Reparatur. Diese involviert herabgesetzte Zellreplikation, erhöhte Synthese der extrazellulären Matrix und eine Reorganisation der Matrix durch endogene Zellen [80, 81].

Die ersten auf der Gelenkfläche sichtbaren Anzeichen von Degeneration sind lokale Fibrillation oder Zusammenhangstrennungen der oberflächlichsten Knorpelschichten. Im weiteren Verlauf der Krankheit werden die lokalen Unregelmässigkeiten der Oberfläche zu Spalten. Die artikuläre Oberfläche erscheint vermehrt aufgeraut und unregelmässig. Die Fibrillation breitet sich tiefer in den Knorpel aus. Dabei entstehen Fissuren bis hin zum subchondralen Knochen. Durch die immer tiefer gehenden Risse im Knorpel kommt es zur Ablösung von oberflächlich gelegenen Knorpelanteilen und zur Ausdünnung des Knorpels. Die enzymatische Zersetzung der Knorpelmatrix fördert die Ausdünnung des Knorpels weiterhin (Abb. 9.1)[82-85].

Viele der Mechanismen, die für den fortlaufenden Verlust von artikulärem Knorpel verantwortlich sind, sind noch nicht genau bekannt. Der Prozess kann jedoch in drei sich überlappende Phasen eingeteilt werden: Schädigung und Veränderung der Knorpelmatrix, Antwort der Chondrozyten auf die Schädigung des Gewebes und anschliessend der progressive Substanzverlust.

Im ersten Abschnitt kommt es vor oder mit dem Auftreten der Fibrillation zu einer Veränderung innerhalb des makromolekularen Netzwerks und zum Anstieg des Wassergehaltes. Obwohl die Konzentration von Typ-II Kollagenfasern gleichbleibt, kommt es zur Abnahme von Proteoglykanen, Agglomerationen und der Aggregatkonzentration und zu einer Verkürzung der Glykosaminoglykanketten. Zur gleichen Zeit verändert sich das Kollagennetzwerk. Diese Veränderungen führen zu einer erhöhten Permeabilität, setzen die Belastbarkeit der Matrix herab und führen zu einer erhöhten Verletzlichkeit des Gewebes in Hinsicht auf mechanische Schäden.

Die zweite Phase beginnt zum Zeitpunkt der Reaktion der Chondrozyten auf den Gewebsschaden oder der Veränderung der Osmolarität. Die Antwort besteht sowohl aus anabolischer und katabolischer Aktivität, als auch aus Proliferation der Chondrozyten [86]. Die Chondrozyten innerhalb des arthrotischen Knorpels exprimieren COX-2 und produzieren PGE2. PGE2 ist in normalem Knorpel nicht oder so gut wie gar nicht enthalten [87]. PGE2 bindet an vier unterschiedlichen Rezeptoren an der Zelloberfläche (EP1, EP2, EP3 und EP4). Jeder dieser vier Rezeptoren vermittelt bestimmte intrazelluläre Signalwege. Dies trägt zu den Effekten von Prostaglandinen in den verschiedenen Geweben bei [88]. Die Wirkung von PGE2 in osteoarthrotischen

Chondrozyten ist hauptsächlich katabolisch, zumindest wenn es längerfristig exprimiert wird [89]. Vermittelt wird diese katabolische Aktivität im Knorpel über die EP4-Rezeptoren. PGE2 inhibieren die Proteoglycan Synthese und erhöhen die Degradation von Typ-II Kollagenen und Aggrekanen. Produkte der Typ-II Kollagen und Aggrekan Degradation können mit Hilfe eines C1, 2C und CS846 Epitop Probenset gemessen werden [90]. Eines der histologischen Zeichen von Knorpeldegeneration stellen Zellklumpen dar, die von neu synthetisierter Matrix umgeben sind.

Die zweite Phase der Osteoarthritis ist der Versuch der Wiederherstellung und Reparatur des Knorpels. Dazu gehören die erhöhte Synthese von Matrix-Makromolekülen und die Zellproliferation. Diese Phase kann Jahre dauern und in manchen Patienten, zumindest vorübergehend, den Verlauf der Osteoarthritis stark verlangsamen. Einige therapeutische Eingriffe unterstützen diese Reparationsphase. Studien über Coxarthrosen und Arthrosen im Kniegelenk haben gezeigt, dass eine Umstellungsosteotomie mit einer Veränderung der Gelenkmechanik die Wiederherstellung der Gelenkoberfläche zumindest abschnittsweise begünstigen kann. Die dritte Phase der Osteoarthritis beinhaltet den fortschreitenden Verlust von artikulärem Knorpel mit mechanischer Schädigung und Tod der Chondrozyten.

Zu den Veränderungen des subchondralen Knochens die im Zuge einer Knorpeldegeneration auftreten, gehören erhöhte subchondrale Knochendichte oder subchondrale Sklerose, Ausbildung von Myxoid enthaltenden, zystenähnlichen Knochenhöhlen sowie fibrogenes oder knorpelähnliches Gewebe innerhalb und auf der Oberfläche vom subchondralen Knochen. Am Ende der Erkrankung, wenn der artikuläre Knorpel vollständig verloren gegangen ist, artikuliert der verdichtete subchondrale Knochen mit einer ähnlich entblößten knöchernen Fläche auf der gegenüber liegenden Seite. Die Knochenneubildung zusammen mit dem Verlust des artikulären Knorpels verändert die Form des Gelenks und kann zu einer Verkürzung, Verformung und Instabilität der betroffenen Gliedmassen führen.

Die bisherigen Erkenntnisse über Osteoarthritis beim Menschen kommen vor allem aus demographischen Studien, aus nicht-invasiven bildgebenden Verfahren und Untersuchungen des Gelenkgewebes bei Erkrankungen im Endstadium. Es werden grosse Hoffnungen auf zukünftige Studien mit hochauflösenden bildgebenden Verfahren gelegt. Durch diese Verfahren soll die Einschätzung des Fortschritts der Krankheit verbessert werden. Durch die Identifikation der Patienten, bei denen bestimmte Behandlungen zu

einem bestimmten Zeitpunkt wirksam sind, kann die Entwicklung von neuen Behandlungsstrategien voran getrieben werden [86].

2.4 MRT

Aufgrund der hohen Auflösung in Weichgewebe und Knochen, der fehlenden Strahlenbelastung und der Möglichkeit von multiplanaren Abbildungstechniken, wird die MRT routinemässig zur Diagnostik von degenerativen und metabolischen Krankheiten am Bewegungsapparat eingesetzt. Auch die klinische Diagnose eines Impingements beinhaltet hoch-auflösende MRT-Aufnahmen der Hüfte. Aufgrund der tiefen Lage des Hüftgelenks, der sphärischen Form und der dünnen Knorpelschichten gestaltet sich die MRT Bildgebung aber schwieriger als z.B. im Kniegelenk. Die Wahl der richtigen Spule, des Sichtfeldes, die Wahl der Sequenzen (2D T1-w TSE, 2D PD-w TSE mit und ohne Fettsättigung, isotope 3D GRE [Gradienten-Echo] Sequenzen zur optimierten Knorpeldarstellung) und deren Akquisitionsrichtung (coronal, axial-oblique, sagittal und radiär), sind kritische und wichtige Voraussetzungen für aussagekräftige hochauflösende Bilder [91, 92].

2.4.1 MR-Arthrographie

Zusätzlich zur Diagnose *knöcherner* FAI Pathomorphologien, kann das native MRI zur Darstellung sekundärer, degenerativer Kollateralschäden des Knorpels, des Labrums, der Gelenkkapsel, des Ligamentum capitis ossis femoris und zum Ausschluss freier Gelenkkörper dienen. Knorpelschäden können allerdings am besten unter Verwendung von Kontrastmitteln gezeigt werden [93]. Dabei wird die MR Arthrographie entweder *indirekt*, durch die Verwendung eines intravenösen, oder *direkt* mit einem intra-artikulär applizierten Kontrastmittel durchgeführt. Blutdruck und der Konzentrationsgradient des Kontrastmittels innerhalb der Kapillaren und der Synovialflüssigkeit führen bei der indirekten MR Arthrographie über Diffusion zur Kontrastmittelakkumulation [94]. Dieser Prozess sollte durch mindestens 15 minütige Bewegung zwischen der Injektion des Kontrastmittels und den MR-Aufnahmen unterstützt werden. Die indirekte MR-Arthrographie führt zu einer diffusen Verteilung des Kontrastmittels in alle Gelenke und die sie umgebenden Weichteilgewebe. Dies fördert den Kontrast zwischen den verschiedenen Anteilen und kann auch zur Bewertung von Synovitis und periartikulären Pathologien verwendet werden (Abb. 2.9) [95, 96]. Aktuell stellt die direkte MR Arthrographie den Goldstandard in der präoperativen Diagnostik chondro-labraler

Schäden dar. Diese hat auch den Vorteil, dass sie mit der zusätzliche Applikation von axialem Gelenkzug erweitert werden kann, um eine Abgrenzbarkeit der Knorpelschichten und des Ligamentum capitis ossis femoris zu verbessern [97-99].

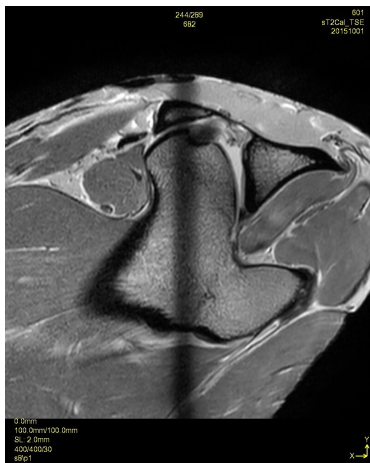


Abb. 2.9: Beispiel für ein radiäres Protonen-gewichtetes Turbo Spin-Echo Bild einer indirekten MR Arthrographie eines proximalen Schaffemurs (MRT-Bild, hergestellt am Tierspital Zürich im Rahmen der Studie)

2.4.2 Quantitative, biochemische MRT-Sequenzen zur Beurteilung des Knorpelstatus

Die konventionelle MRT Bildgebung der Hüfte hat trotz optimierter Technik wie der Kombination von intra-artikulärer Kontrastmittelapplikation und axialem Gelenkzug den Nachteil, dass Knorpelschäden erst detektiert werden können, wenn sie makroskopisch sichtbar werden. Es ist jedoch bekannt, dass die Knorpeldegeneration bereits früher, nämlich auf biochemischer Ebene als Glykosaminglykan Abbau, Wassereinlagerung und Desorganisation der Kollagenstruktur stattfindet (Abb. 2.10 normaler Gelenkknorpel im Vergleich zu Abb. 2.11)

Erwiesenermaßen ist der präoperative Knorpelstatus neben der suffizienten Korrektur der prädominanten FAI Deformität der wichtigste Prädiktor für den langfristigen Erfolg einer gelenkserhaltenden Operation an der Hüfte [61]. Idealerweise sollte die präoperative Diagnostik bereits die frühesten Zeichen der biochemischen Knorpeldegeneration detektieren können, um die Patientenselektion vor einer chirurgischen FAI Korrektur zu verbessern und jene Patienten zu operieren, die am meisten von einem derartigen Eingriff profitieren können. Genau diese Möglichkeit bieten quantitative, biochemische MRT Sequenzen, welche eine objektive Messung der Knorpelqualität, über eine indirekte Abschätzung der Substrate ermöglichen. Biochemische Knorpelsequenzen können analog zu Substraten im Blut als Biomarker verwendet werden, um den Knorpelstatus mit/ohne Intervention bzw. Operation im zeitlichen Verlauf zu beobachten und damit Aufschluss über spezifische FAI Pathomechanismen bzw. den Effekt einer FAI Korrektur zu geben [100, 101].

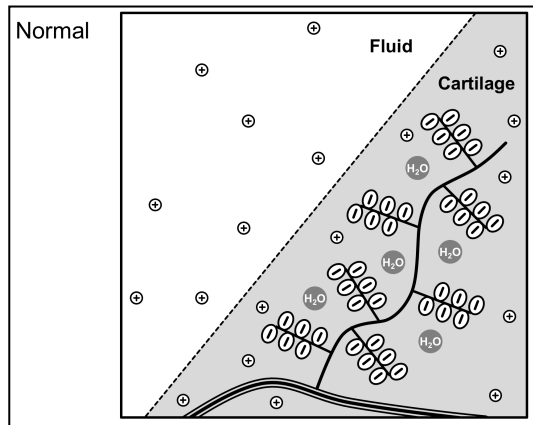


Abb. 2.10: Schematische Darstellung eines normalen Gelenkknorpels. Auf Seiten des Knorpels befindet sich das Kollagengerüst mit Glykosaminoglykanen (sitzen auf dem Kollagenfasergerüst). Drumherum befinden sich wenige Wassermoleküle (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Moritz Tannast, Inselspital Bern)

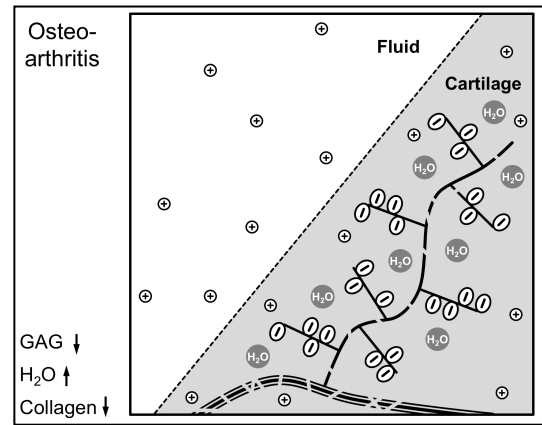


Abb. 2.11: Schematische Darstellung eines Gelenkknorpels mit Osteoarthritis. Auf Seiten des Knorpels ist das Kollagenfasergerüst dargestellt mit Glykosaminoglykanen (sitzen auf dem Kollagenfasergerüst) und Wassermolekülen. Durch die Osteoarthritis hat eine Knorpeldegeneration stattgefunden mit Glykosaminoglykanabbau, Desorganisation des Kollagengerüsts und Wassereinlagerungen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.4.3 D-GEMRIC

Eines der frühesten Zeichen der Gelenksdegeneration ist die Verringerung des Proteoglykangehalts im Knorpel. Es können verschiedene MRT-Techniken angewendet werden, die indirekt eine quantitative Bestimmung des Proteoglykangehalts ermöglichen. Zu diesen Techniken gehört das „gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC)“, T1ρ imaging, und glykosaminoglycan chemical exchange saturation transfer imaging (gagCEST). Von diesen Techniken wurde und wird dGEMRIC am häufigsten an der Hüfte angewendet, da mit dieser Technik schnelle 3D T1 Maps generiert werden können, welche histologisch validiert sind und auch in einen klinischen MR-Protokoll der Hüfte integrierbar sind. dGEMRIC ist eine kontrastmittel-basierte Technik, welche darauf beruht, dass das negative geladene MR-Kontrastmittel (Gd-DTPA-2) die Positionen der ebenfalls negativ geladenen Glykosaminoglykanen einnimmt [100-102]. Entsprechend reichert sich in degeneriertem Gelenkknorpel mehr Gadolinium an als im gesunden Knorpel (Abb. 2.12). Dies wiederum führt zu einer Verringerung der T1-Relaxationszeit (Wiederausrichtung aus der Längsmagnetisierung nach einem Hochfrequenzimpuls in den Gleichgewichtszustand) des Knorpels, die gemessen wird, um auf den GAG-Verlust zu schließen [91, 92].

2.4.4 T2 und T2*

Bei T2 und T2* Mapping handelt es sich um kontrastmittelunabhängige biochemische Knorpelsequenzen welche eine indirekte Abschätzung der apiko-basalen Kollagenfaserorientierung und der Hydratation der extrazellulären Matrix als frühe Arthroseparameter über die Bestimmung der transversalen Relaxationszeit ermöglichen [92]. Klassische Multi Spin-Echo basierte Sequenzen zur T2 Quantifizierung sind sehr zeitintensiv und erlauben nur die Akquisition von 2D Datensätzen. Rezente Weiterentwicklungen der Sequenztechnik ermöglichen die zeiteffiziente Akquisition von volumetrischen, isotropen T2* Maps, welche etwas kürzer als die entsprechenden T2 Zeiten sind. Im Gegensatz zum dGEMRIC werden beim T2 und T2* Imaging mehrere Substrate der Knorpeldegeneration gemessen (Abb. 2.13). Des Weiteren stellt der Magic-Angle Effekt in der Hüfte ein Problem beim Messen dar, weil Regionen die in 54.74° zum Magnetfeld stehen falsch-hohe T2-Relaxationswerte aufweisen. Das ist insofern problematisch, da Krümmungen in diesem Ausmaß im Azetabulum und Femur aufgrund der Form und Stellung der Hüfte unvermeidlich auftreten. Aus diesen Gründen ist die Interpretation der T2 Zeiten etwas komplizierter und weitere Untersuchungen mit histologischer Korrelation erforderlich, um die Wertigkeit dieser vielversprechenden Technik aufzuzeigen [102].

2.4.5 T1ρ imaging

T1ρ basiert auf der Tatsache, dass Wassermoleküle in der Nähe von Makromoleküle z.B.: Glykosaminglykane eine andere Eigenschaften im Magnetfeld haben als freie, soluble Wassermoleküle. Die lässt sich MR-tomographisch messen und ermöglicht indirekt den Glykosaminglykangehalt des Knorpels, ohne Verwendung von Kontrastmittel abzuschätzen (Abb. 2.14). Damit kombiniert T1ρ die Vorteile des dGEMRIC und des T2 Mappings. Mit aktuellen Techniken ist die Akquisition von T1ρ Maps sehr zeitintensiv, auf 2D Datensätze beschränkt und Artefakt anfällig [103].

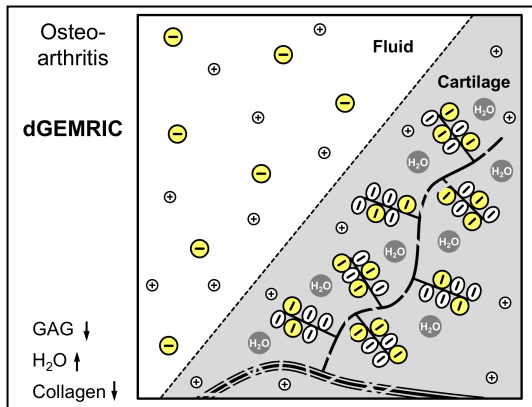


Abb. 2.12: Schematische Darstellung eines osteoarthrotischen Gelenkknorpels mit Kontrastmittel (gelbe Moleküle) zur Fertigung einer dGEMRIC-MRT-Sequenz. Auf Seiten des Knorpels befindet sich das Kollagenfasernetzwerk mit Glykosaminoglykanen und eingelagerten Wassermolekülen. Durch die Osteoarthrose und dem Glykosaminoglykanabbau konnten sich vermehrt Kontrastmittelmoleküle am Kollagenfasernetzwerk anlagern

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

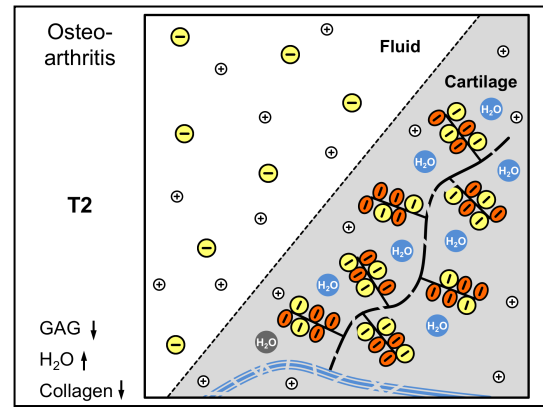


Abb. 2.13: Schematische Darstellung eines osteoarthrotischen Gelenkknorpels zur Anfertigung einer T2-MRT-Sequenz. Bei T2 Mapping handelt es sich um kontrastmittelunabhängige (die gelben Moleküle sind Kontrastmittel) biochemische Knorpelsequenzen welche eine indirekte Abschätzung der apiko-basalen Kollagenfaserorientierung und der Hydratation der extrazellulären Matrix als frühe Arthroseparameter über die Bestimmung der transversalen Relaxationszeit ermöglichen. Hier werden vor allem die Wassermoleküle (blau) und verschiedene Substrate der Knorpeldegeneration (rot) gemessen

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

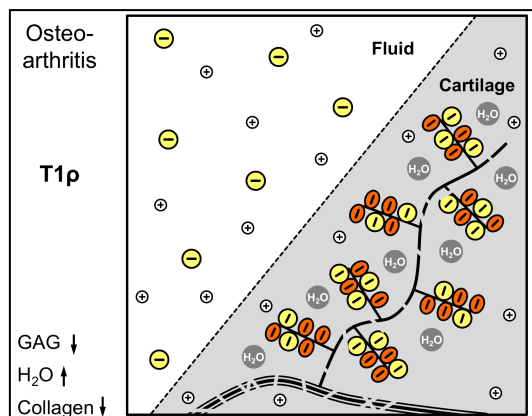


Abb. 2.14: Schematische Darstellung eines osteoarthrotischen Gelenkknorpels mit T1rho Messprinzip. T1rho basiert auf der Tatsache, dass Wassermoleküle in der Nähe von Makromoleküle z.B.: Glykosaminoglykane (rot) eine andere Eigenschaften im Magnetfeld haben als freie lösliche Wassermoleküle. Dies lässt sich MR-tomographisch messen und ermöglicht indirekt den Glykosaminoglykangehalt des Knorpels, ohne Verwendung von Kontrastmittel abzuschätzen

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.4.6 Bestimmung der Lokalisation von Gelenkveränderungen (MRT)

In erster Linie sind die strukturellen Veränderungen und assoziierten Labrum- und Knorpeldefekte beim FAI im anterosuperioren Quadranten des Hüftgelenks lokalisiert [104]. Vor einer eventuellen Operation sollten femorale und acetabuläre Läsionen genau lokalisiert werden, da dies den operativen Zugang sowie die Operationstechnik bestimmt [105].

Uhrzeit-Schema

Auf den MR-Bildern werden Lokalisation und Ausbreitung von Gelenkschäden meist mit Hilfe eines Ziffernblattschemas beschrieben. Die Mitte des Ligamentum transversum

wird, falls Standard-MRT-Bilder (koronal, sagittal, axial-oblique) angefertigt wurden, für gewöhnlich als azetabulärer Referenzpunkt für die „sechs-Uhr-Position“ gewählt. Entsprechend eines Zifferblattes kann das Hüftgelenk dann in vier Quadranten eingeteilt werden: Den anterosuperioren Quadranten (3-12 Uhr), den anteroinferioren Quadranten (3-6 Uhr), den posterosuperioren Quadranten (9-12 Uhr) und den posteroinferioren Quadranten (6-9 Uhr) (Abb. 2.15). Diese Technik benötigt einen sagittalen Wegweiser, um die Läsionen auf koronalen und axial-obliquen Bildern korrekt lokalisieren zu können [106].

Zur Darstellung der Cam-Veränderungen am Femur werden weitgehend radiäre Bilder (siehe Abb. 2.16) verwendet. Diese können ausserdem zur Beurteilung von azetabulären Randläsionen hilfreich sein, da sie eine Bildauflösung des sphärischen Azetabulum auf gleicher Ebene ermöglichen und dadurch, im Vergleich zu Standardsequenzen, Partialvolumeneffekte verringern. Durch die unterschiedliche Lage des Femurs in Vergleich zum Azetabulum unterscheidet sich die anatomische sechs/zwölf Uhr Position des Azetabulums und des Femurs. Auf radiären MRT-Aufnahmen kann, der sehr gut darstellbare Trochanter major verwendet werden um die sechs/zwölf Uhr Position am Femurhals festlegen zu können. Für die bestmögliche Darstellung von femoroacetabulären Veränderungen und einer akkuraten Feststellung von chondralen und labralen Läsionen wurde eine Anzahl von zwölf radiären Schnitten für routinemässige Untersuchungen vorgeschlagen (siehe Abb. 2.16). Gemäss dieser Vorgehensweise stimmt jeder Schnittabstand mit einer anterioren/posterioren Verschiebung um 30 anguläre Minuten entlang der rotierenden Achse des Femurhalses überein [107, 108].

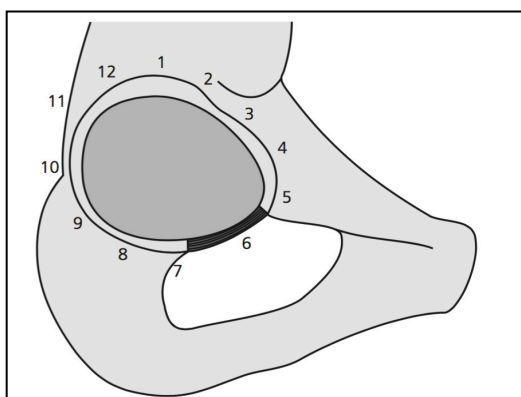


Abb. 2.15: Azetabulum mit Zifferblatt-System zur Lokalisation von azetabulären Randläsionen (Mensch). An der Position von sechs Uhr befindet sich das Ligamentum transversum, die zwölf Uhr Position ist direkt gegenüber, drei Uhr ist anterior und neun Uhr posterior (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

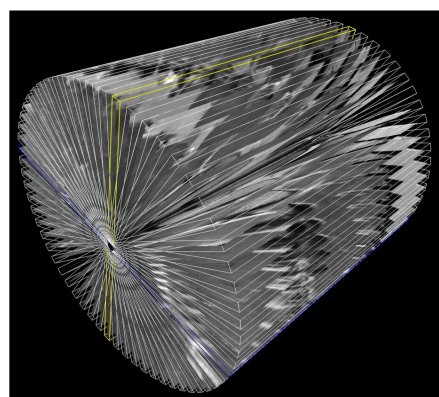


Abb. 2.16: Darstellung einer Übersicht der 12 radiären Schnitte eines Femurs für routinemässige Untersuchungen

2.5 Auswertung mikroskopischer Veränderungen

Histologisch kann der Knorpel nach verschiedenen Kriterien und verschiedenen Bewertungssystemen beurteilt werden. Eines der ersten Bewertungssysteme wurde von Mankin et al. Anfang der 70er Jahre entwickelt (siehe Anhang Tab. 9.1). Er bewertete vor allem Safranin-O gefärbte Knorpelschnitte, aber mit der Zeit entwickelte sich ein modifizierter Mankin-score für Toluidin Blau gefärbte histologische Schnitte. Es werden Knorpeloberfläche, Zellen, die Intensität der Färbung und die Integrität der Knorpel-Knochen-Grenze bewertet. Die Resultate dieser Auswertung korrelieren sehr gut mit der Schwere der Osteoarthritis [109].

Andere Bewertungssysteme wie die nach Little et. al., ICRS und O'Driscoll evaluieren ähnliche Kriterien. (siehe Anhang Tab. 9.2 und Tab. 9.3). Allgemein sollten immer die Bereiche der stärksten Schädigung bewertet werden [80, 110, 111].

2.6 Tiermodelle

Aufgrund der vielen Vorteile wurde für diese Studie als Tiermodell das Schaf gewählt. Die biomechanischen Verhältnisse beim Schaf sind am ehesten mit denen des Menschen zu vergleichen [110]. Durch die, im Vergleich zum Menschen, verminderte Neigung des Femurhalses, den verkleinerten Abstand zwischen Femurkopf und Femurhals, sowie eine Abflachung der Frontalplatte mit einer ausgeprägten lateralen Ausweitung des Knorpels bis zum Femurhals, zeigt der Femurkopf Ähnlichkeiten mit der abnormalen nicht-sphärischen Kopfform, die beim menschlichen Patienten mit einem Femoroacetabulären Impingement vom Cam-Typ auftritt (Abb. 2.17). Daher könnten Schafe auch als Modell für die beim Menschen auftretende „pistol grip deformity“ nützlich sein. Das Acetabulum ist flacher als das des Menschen, ist aber ansonsten durch das Vorhandensein eines ringsherum laufenden Labrums, die Hufeisenform des gewichttragenden Knorpels und eine zentrale Fossa dem des Menschen recht ähnlich. Hinzu kommt, dass das Schaf keine Prädisposition für frühe spontan auftretende Osteoarthrosen aufweist. Durch das Auslösen eines FAI kommt es beim Schaf innerhalb von Monaten zu einer Gelenkdegeneration, beim Menschen dauert dies Jahre.

Die Verteilung der Belastung auf alle vier Beine des Schafes fördert eine frühe Belastung und Benutzung der betroffenen Gliedmassen [112].

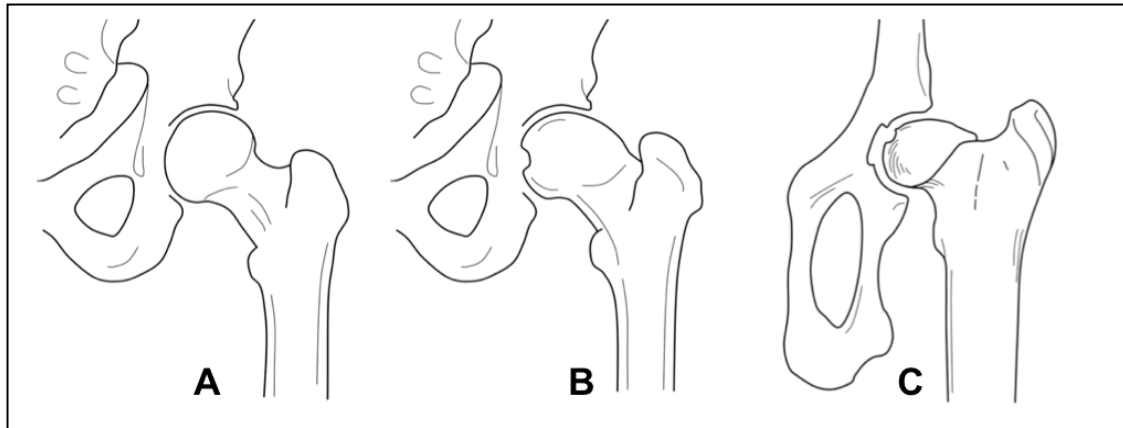


Abb. 2.17: Darstellung des Hüftgelenks von Mensch und Schaf. A: Normales Hüftgelenk eines Menschen B: Hüftgelenk mit Cam-Impingement beim Mensch C: Normales Hüftgelenk eines Schafes (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.7 Tierexperimentelle Induktion des FAI beim Schaf

Das Schaf als Tiermodell zur Auslösung eines Cam-Impingement wurde bereits etabliert. Durch eine intertrochantäre Varusosteotomie kann der abgeflachte Anteil des Schaffemurs weiter in die Hauptbelastungszone rotiert werden, so dass ein Impingement entsteht [112] (Abb. 2.18).

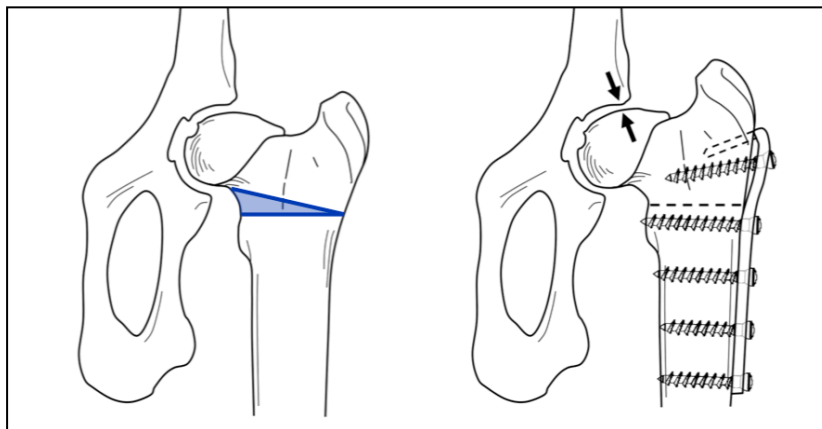


Abb. 2.18: Darstellung einer Varisationsosteotomie zur Auslösung eines Cam-Impingements beim Schaf (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

Die durch das Impingement entstehenden Knorpelläsionen im Schaf sind vor allem posteriorsuperior am Azetabulum zu finden und damit im Knorpelbereich mit den grössten Scherkräften [112]. Beim Menschen dagegen liegen die Läsionen des Knorpels vor allem im anterosuperioren Bereich des Azetabulums [42, 104, 113]. Die unterschiedlichen Lokalisationen der Veränderungen sind mit dem aufrechten Gang des Menschen im Gegensatz zum Gang auf vier Beinen beim Schaf zu erklären [112]. Makroskopisch gesehen, konnten im Schafmodell ähnliche Verhaltensmuster der Knorpelschäden beobachtet werden wie beim Menschen mit FAI vom CAM-Typ. Dazu

gehören Veränderungen am Labrum, Separation von Labrum und Knorpel, ausgefranzter artikulärer Knorpel und Knorpelerosionen im nicht sphärischen Teil des Femurkopfes [104, 113]. Nach dieser Erstbeschreibung des ovinen Tiermodells durch Siebenrock et al [112] folgten weitere Studien am Schafmodell.

In einer weiteren Studie nach Siebenrock et al. [114] wurde der histologische Mankinscore mit biochemischen MRT-Sequenzen wie T2 und T2* verglichen um die Früherkennung von Knorpelschäden zu verbessern. Dabei wurde bei 8 Schweizer Alpenschafen ein FAI vom Cam-Typ ausgelöst. Nach 10-14 Wochen wurden die Schafe euthanasiert und es wurde ein 3-T-MRT der Hüfte erstellt. T2- und T2*-Werte wurden an sechs verschiedenen Stellen des Azetabulums gemessen und mit dem histologischen Mankinscore verglichen. Zusammenfassend konnte man feststellen, dass T2 und T2*-MRT-Sequenzen als verlässliche Methode zur Früherkennung von Knorpelschäden angewandt werden können[114].

Zur Verbesserung der Therapiemethoden eines FAIs wurden weitere Studien am Schafmodell durchgeführt. Dazu gehört die in dieser Arbeit aufgeführte Pilotstudie. Für diese Studie wurden fünf Schafe als Versuchstiere eingesetzt. An diesen Tieren wurde in einer ersten Operation eine Keilosteotomie am proximalen Teil des Femurs durchgeführt und damit ein Femoroacetabuläres Impingement vom Cam-Typ ausgelöst. Die Osteotomie wurde mit einer Plattenosteosynthese fixiert. In einer zweiten Operation wurde das Impingement durch eine Resektion des reibenden Teils am Femurkopf-Hals-Übergang behandelt (Korrekturoperation) (Abb. 2.19). Neben der in dieser Arbeit besprochenen Fragestellung, in welchem Zeitraum eine Korrektur-OP noch sinnvoll ist wurde in einer weiteren Studie die Frage nach der Blutzufuhr des ovinen Femurs und ob die femorale Osteochondroplastie durchgeführt werden kann, ohne die Blutzufuhr des ovinen Femurs zu gefährden, gestellt [115].

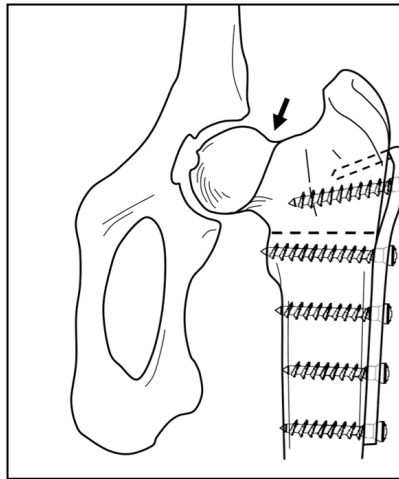


Abb. 2.19: Schaf mit CAM-Korrektur (Schwarzer Pfeil) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

Beim Schaf liegt die Asphärizität des Femurkopf-Halsübergangs in dem Bereich an dem beim Menschen die retinaculären Gefässe in die femorale Epiphyse eintreten (Abb. 2.20). In der anatomischen Studie konnte aber gezeigt werden dass der ovine Femurkopf durch anteriore und posteriore retinaculäre Gefässe versorgt wird (Abb. 2.21). Es kann also eine Offset-korrektur der superior liegenden Kopf-Hals-Asphärizität vorgenommen werden, ohne ein Risiko einer avaskulären Nekrose des Femurkopfes ein zu gehen [115].

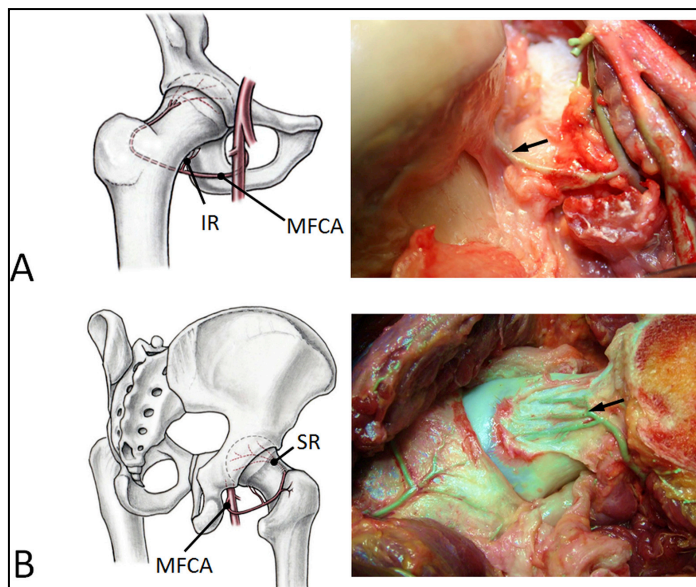


Abb. 2.20: (A und B) Die Blutzufuhr zum menschlichen Femurkopf ist hier mit schematischen Zeichnungen (links) und Kadavern mit injiziertem farbigen Silikon (rechts) dargestellt. Zwei retinaculäre Gefässe der medialen femoralen circumflexum Arterie (MFCA) stellen die Blutzufuhr zur Epiphyse sicher. (A) Das inferiore retinaculäre Gefäss verläuft innerhalb des Weitbrecht Bandes (Pfeil). (B) Das superiore retinaculäre Gefäss (SR) (Pfeil) betritt die femorale Epiphyse superior am Knorpel-Knochen-Übergang. (Kahlhor M, Horowitz K, Gharehdaghi J, Beck M, und Ganz R. Anatomic variations in femoral head circulation. Hip Int 2012;22(3):307-12)

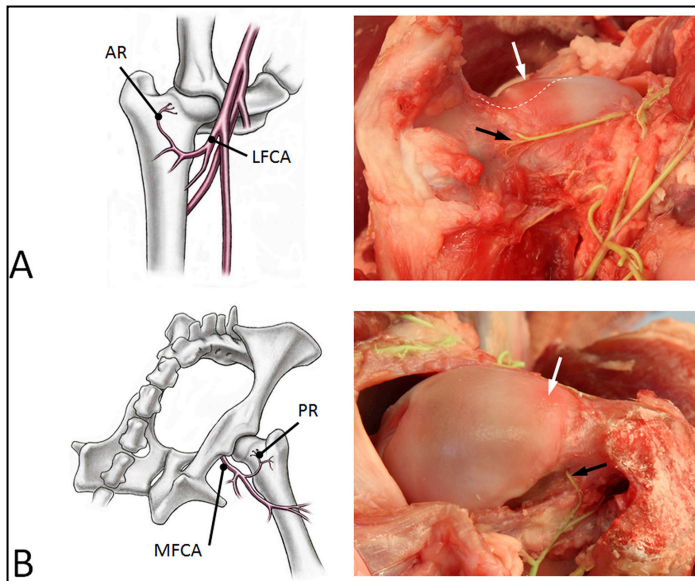


Abb. 2.21: (A und B) Die Blutzufuhr zum Femurkopf des Schafes ist mit schematischen Zeichnungen (links) und Kadavern mit injiziertem gefärbtem Silikon (rechts) dargestellt. Ähnlich zur menschlichen Hüfte, garantieren zwei retinaculäre Gefäße die Blutzufuhr des Femurkopfes. Im Gegensatz zur menschlichen Hüfte kommen diese Gefäße aber von verschiedenen Arterien: der medialen und der lateralen circum-flexum Arterie (MCFA, LFCA). (A) Das anteriore retinaculäre Gefäß (AR) entspringt der LFCA und betritt die femorale Epiphyse anterior (schwarzer Pfeil). (B) Das posteriore retinaculäre Gefäß (PR) entspringt der MFCA und betritt die femorale Epiphyse posterior (schwarzer Pfeil). (A und B) In der superioren Asphärizität befinden sich keine Gefäße (weisser Pfeil). Dies erlaubt eine sichere Osteochondroplastie (gepunktete Linie) in Schafen. (Dr. Nadja Wolfer, „Die arterielle Versorgung des Femurkopfes beim Schaf und ihre chirurgische Bedeutung bei der Off-Set Korrektur des Cam-Impingements“)

In einer weiteren Studie wurde der Effekt einer Osteochondroplastie am Femurkopfhalsübergang auf die Festigkeit des Femurs im Schafmodell getestet [116]. Dabei wurden verschieden tiefe (3, 6, 9 mm) Osteochondroplastien an einer Seite von 18 Schaffemurpaaren mit der anderen Seite als Kontrollseite durchgeführt. Die 36 Femure wurden dann via QCT (quantitative CT's, die verwendet werden können um die femorale Festigkeit und den Effekt die eine chirurgische Korrektur auf diese Festigkeit haben könnte, zu bewerten) gescannt und spezifische Computermodelle gebildet. Zerstörende Kompressionstests wurden experimentell mit Hilfe von servohydraulischen Testsystemen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass der Widerstand gegen Frakturen durch tiefere (9 mm) Osteochondroplastien abnimmt. Trotzdem kann man sagen, dass die Abnahme der Festigkeit des Femurs in in vitro Testsystemen auch nach einer 9 mm tiefen Korrektur gering bleibt und man somit die Osteochondroplastie als eine sichere OP-Methode darstellen kann [116].

3 Zielsetzung und Hypothesen

3.1 Ziele der Studie

- Evaluierung des optimalen Zeitpunkts für eine Korrektur-OP
- Korrelation der Knorpeldegeneration von nicht-invasiven, modernen biochemischen MRI-Methoden mit dem histologischen Goldstandard (Mankinscore).
- Optimierung der MRI-Technik.
- Korrelation von biochemischen Untersuchungen mit dem dGEMRIC-Index.

3.2 Hypothesen

- Der Grad der Knorpelschädigung ist abhängig vom Zeitpunkt der Korrektur-OP.
- Der dGEMRIC Index korreliert signifikant mit dem Mankin-Score.
- Es gibt eine Korrelation zwischen dem dGEMRIC-Index und den T2-Werten.
- Die Ergebnisse der biochemischen Untersuchung korrelieren mit dem dGEMRIC-Index.

4 Material und Methoden

4.1 Aufbau der Studie

4.1.1 Pilotstudie

Für diese Studie wurden fünf Schafe als Versuchstiere eingesetzt. An diesen Tieren wurde in einer ersten Operation eine Keilosteotomie am proximalen Teil des Femurs durchgeführt und damit ein Femoroazetabuläres Impingement vom Cam-Typ ausgelöst. Die Osteotomie wurde mit einer Plattenosteosynthese fixiert. In einer zweiten Operation wurde das Impingement durch eine Resektion des reibenden Teils am Femurkopf-Hals-Übergang behandelt (Korrekturoperation). Die ersten beiden Schafe wurden nur einmal operiert. Das erste Schaf wurde gar nicht korrigiert, das zweite wurde in derselben Operation korrigiert, in der das Impingement verursacht worden war. Beim dritten Schaf lagen 70 Tage, beim vierten 100 Tage und beim fünften 140 Tage zwischen der ersten und zweiten Operation. Die Euthanasie und Probenentnahme erfolgten in etwa 140 Tage nach der ersten (Schaf 1 und 2) bzw. der zweiten Operation (Schafe 3, 4 und 5).

4.1.2 Hauptstudie

Für die Hauptstudie wurden ebenfalls fünf Schafe eingesetzt. Bei diesen Schafen wurde in einer ersten Operation durch eine Keilosteotomie ein Femoroazetabuläres Impingement vom Cam-Typ ausgelöst. Die Osteotomie wurde mit einer Plattenosteosynthese fixiert. 70 Tage nach der ersten Operation wurde in einer zweiten Operation das FAI durch eine Resektion am Übergang vom Femurkopf zum Femurhals behandelt. Die Euthanasie und die Probenentnahme erfolgten in etwa 140 Tage nach der zweiten OP.

4.1.3 Versuchstiere

Als Versuchstiere (Bewilligung 02/2014) wurden in dieser Studie zehn adulte weibliche Schweizer Alpenschafe mit einem Durchschnittsalter von 2.4 Jahren (2-3 jährig) und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 66.2 kg (61-71.5 kg) eingesetzt. Die Schafe stammten aus der institutseigenen Herde und wurden bis maximal sieben Tage vor der ersten Operation auf dem Staffelegghof im Kanton Aargau gehalten.

Allgemeines Herdenmanagement

Nach dem Kauf werden alle Schafe einer gründlichen Untersuchung unterzogen. Mittels eines Vacutainer-Systems (Bellivier Industrial Estate, Plymouth, Grossbritannien) wird

Blut aus der Vena jugularis entnommen und am Virologischen Institut der Vetsuisse-Fakultät Bern serologisch auf Maedi/Visna-Antikörper untersucht. Alle Tiere mit einem positiven Ergebnis werden nicht in die Herde aufgenommen, sondern der zuständigen Behörde gemeldet und anschliessend geschlachtet. Alle anderen nicht gesunden Schafe werden ebenfalls von der Herde ausgeschlossen. Eine parasitologische Kotuntersuchung wird viermal jährlich durchgeführt. Regulär werden die Schafe zur Parasitenbekämpfung mindestens zweimal im Jahr mit Monepantel (Zollvix®) im Frühjahr und Triclabendazol/Levamisolhydrochlorid (Endex®, 1ml/10 kg, Novartis, Basel, Schweiz) im Herbst behandelt. Bei weiteren positiven Ergebnissen der Kotuntersuchungen kann es zu weiteren Behandlungen mit Endex® kommen. Ausserdem werden sie mindestens zweimal jährlich mit Doramectin (Dectomax®, 0,2mg/kg, Pfizer AG, Zürich) zur Bekämpfung von Ektoparasiten behandelt. In jedem Frühjahr werden die Schafe zur Vermeidung einer Pasteurellen- und Clostridieninfektion mit Ovilis®Heptavac P ad us. vet. s.c. (2ml, Vetarinaria AG Zürich, Schweiz) und zur Vermeidung von Moderhinke mit Footwax® geimpft.

Alle sechs Wochen werden die Tiere einer gründlichen Klauenpflege unterzogen, wobei gleichzeitig der Gesundheitszustand überprüft wird. Zwei mal im Jahr, im Frühjahr und Herbst, werden alle Schafe geschoren.

4.2 Operation

4.2.1 Präoperative Vorbereitung

Zur Akklimatisierung wurden die Schafe mindestens 7 Tage vor der ersten Operation in den institutseigenen Stall transportiert. Zur Minimierung der Operationsrisiken und um eventuelle Vorerkrankungen auszuschliessen, wurden die Schafe einer ausführlichen Eingangsuntersuchung unterzogen und ihr Gewicht ermittelt. Einen Tag vor der Operation wurde ihr Blut einer hämatologischen (kleiner Status aus EDTA-Blut) und einer blutchemischen Untersuchung (Enzyme, Substrate, Elektrolyte aus Serum) unterzogen.

Bei Zugang zu Wasser erfolgte 24 Stunden vor der Operation Futterentzug.

Am Tag der Operation wurde eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt, um den Gesundheitszustand des Tieres zu überprüfen. Nach der Prämedikation wurde eine Halsseite geschoren und nach aseptischer Vorbereitung ein Venenverweilkatheter in die Vena jugularis platziert. Anschliessend wurde den Tieren zur postoperativen Infektions-

, Schmerz- und Entzündungsprophylaxe Gentamicin (Vetagent®, 4mg/kg, MSD Animal Health GmbH, Luzern, Schweiz), Benzylpenicillin (Penicillin Natrium Streuli ad us vet.®, 30000 I.U./kg, G. Streuli Pharma SA, Uznach, Schweiz) und Carprofen (Rimadyl®, 4mg/kg, Zoetis Schweiz GmbH, Zürich, Schweiz) durch den Katheter appliziert. Tetanus Serum (3 ml, s.c., MSD Animal Health GmbH, Luzern, Schweiz) wurden den Schafen am Tag der OP prophylaktisch injiziert.

Nach Narkoseeinleitung und Intubation wurden die Schafe in die Radiologie-Abteilung des Tierspitals Zürich transportiert, um präoperativ von beiden Hüftgelenken mindestens zwei ventro-dorsale Röntgenbilder anzufertigen. Ausserdem wurde vor der ersten OP der Pilotstudie ein Angio-CT Scan gefahren und vor der zweiten Operation ein nativer CT Scan. Bei den Schafen aus der Hauptstudie wurde vor der ersten und vor der zweiten OP jeweils ein nativer CT-Scan gefahren. Dies erfolgte im Grosstier-CT der Vetsuisse-Fakultät Zürich (Somatom Sensation open, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany, Syngo CT 2009E, 08872017, Serial Number: 494434, Received 2005). Bei allen Tieren wurde ein Mikrochip (RID RF-Identification Technology, Data Mars AG, Lugano, Schweiz) an der linken Halsseite implantiert und eine projektbezogene Ohrmarke eingezogen.

4.2.2 Anästhesie

Die Prämedikation erfolgte mit Xylazin (Rompun® 2%, 0.1 mg/kg KG, i.m., Provet AG, Lyssach, Schweiz) und Buprenorphin (Temgesic®, 0.01 mg/kg KG, i.m., Reckitt Benckiser (Switzerland) AG, CH-8304 Wallisellen, Schweiz) 45 Minuten vor Einleitung der Narkose. Eingeleitet wurde die Narkose mit Ketaminhydrochloride (3-5 mg/Kg KG, i.v.), in Kombination mit Diazepam oder Midazolam (0.1 mg/kg KG, i.v.) und Propofol (Propofol® 1 % Fresenius, 2-4 mg/kg, i.v. Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz). Nach endotrachealer Intubation wurde die Narkose mit 1-1.5% Isofluran-Sauerstoff-Inhalation (Forene®, Abbott AG, Baar, Schweiz) aufrechterhalten und das Tier in Seitenlage platziert. Über die gesamte Dauer der Operation erhielten die Tiere Infusionen in Form von Ringer-Laktat-Lösung (10 ml/kg/h). Die Narkoseüberwachung bestand aus Pulsoxymetrie, Kapnographie, EKG und Blutdruckmessung.

Präoperativ wurde eine Epiduralanästhesie (Morphin-HCL 0.1 mg/kg KG) ins Foramen lumbosacrale platziert.

4.2.3 Chirurgischer Eingriff

4.2.3.1 Vorbereiten des OP-Bereiches

Nach der Epiduralanästhesie wurde das Schaf in rechte Seitenlage gebracht und das linke Hinterbein mit Hilfe einer kleinen Matte als Polsterung waagrecht und leicht nach innen rotiert platziert. Das linke Hinterbein wurde bis zur Hüfte geschoren. Anschliessend wurde das Bein bis zum Sprunggelenk mit Elastomull (Elastomull®, BSN Medical) eingewickelt und mit einer Schlaufe hochgebunden, um das Umwickeln mit sterilen Tüchern zu vereinfachen. Der Bereich um den folgenden OP-Schnitt wurde mit Hibiscrub (Chlorhexidingluconat 4%, CPS Cito Pharma Services, Uster, Schweiz) und 70% Alkohol (Ethanol 70% mit Keton, Hänseler AG, Herisau, Schweiz) gereinigt und desinfiziert. Das gesamte Tier mit Ausnahme des Operationsbereiches wurde mit sterilen Operationstüchern abgedeckt. Anschliessend wurde das hochgebundene Bein gelöst und wieder in eine waagrechte Position gebracht.

4.2.3.2 FAI Induktion

Der nach cranial leicht bogenförmige, etwa 25 cm lange Hautschnitt verlief von dorsal des Trochanter major bis in den mittleren Femurschaftbereich. Im distalen Bereich wurde die Fascia lata gespalten und proximal das Intervall zwischen dem M. gluteus maximus und dem M. biceps femoris des M. gluteobiceps präpariert. Anschliessend erfolgt die Mobilisation des M. vastus lateralis vom Femurschaft im Sinne eines klassischen Subvastuszuganges. Anders als beim Menschen müssen für diese Operation keine Perforansgefässe ligiert werden. Der Ursprung des M. vastus lateralis wird auf etwa 1cm L-förmig abgelöst, um die Positionierung und Fixierung der Platte zu vereinfachen. Nach Inzision des Periosts über dem Trochanter minor und im Bereich der geplanten Osteotomie erfolgt die subperiostale Darstellung der Osteotomiestelle mit einem Raspatorium (Abb. 4.1). Unter Schutz der Weichteile mittels Eva-Haken erfolgen die queren Osteotomien mit der oszillierenden Säge. Mit Hilfe eines speziellen Bohrführers (Abb. 4.3) wurden für die Haken der Platte Löcher in die Mitte des Trochanters gebohrt. Danach wurden die Fixierungsstifte eines Osteotomieführers (Abb. 4.4) in diese Bohrlöcher platziert und mit Hilfe einer oszillierenden Säge wurde ein horizontaler Schnitt gleich unter dem Trochanter minor gesägt. Um bei der Reposition einen Rotationsfehler zu vermeiden, wurden vorher mit dem Elektroauter zwei Referenzpunkte über und unter der geplanten Osteotomie markiert. Mit Hilfe eines

speziellen Winkelmessers wurde ein medial offener Keil von 15° ausgemessen und die Schnittlehre neu platziert. Die zweite Osteotomie am distalen Fragment begann auf der gleichen Ebene wie der erste Schnitt und verlief nach distal und medial. Dies erzeugte einen nach medial geöffneten Keil. Der proximale und distale Knochenanteil wurden so reponiert, dass die beiden medialen Cortices so weit wie möglich aufeinander lagen. Dadurch bildete sich wegen des Dimensionsunterschiedes der beiden Knochenanteile eine plattennahe Stufe. Zur Fixation der Fragmente wurde eine schon vorgeformte Hakenplatte mit Corticalisschrauben am Knochen angebracht (Abb. 4.2 & Abb. 4.5). Anschliessend wurde die Wunde routinemässig verschlossen.

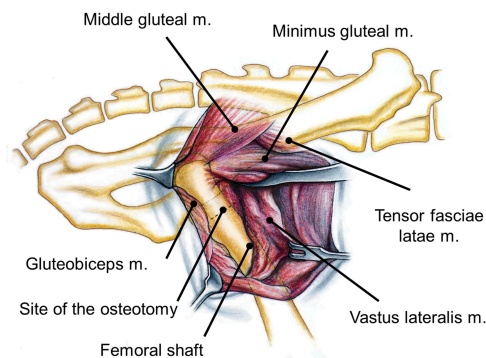


Abb. 4.1: Zugang zum Femurschaft beim Schaf (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

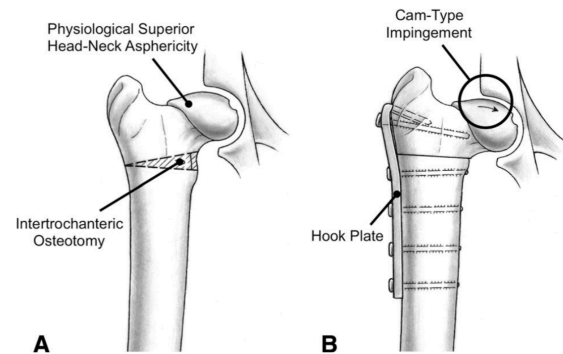


Abb. 4.2: (A) Die Hüfte des Schafes zeigt eine physiologische Femurkopf-Hals Asphärizität im superioren Teil des Gelenks. (B) Ein Cam-Impingement kann durch eine mediale Rotation von Femurkopf und -hals induziert werden. Dies wird durch eine mediale intertrochantere Keilosteotomie mit einem Winkel von 15° erreicht (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

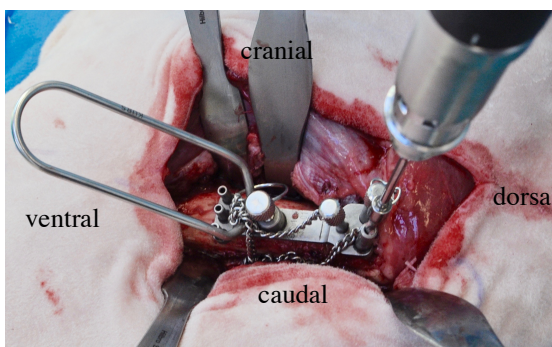


Abb. 4.3: Bohrführer zur korrekten Platzierung der Bohrlöcher (linker Femur)

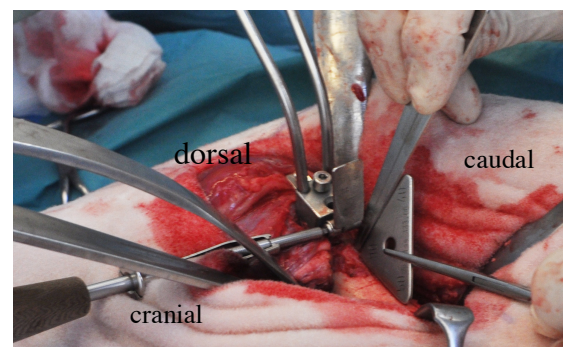


Abb. 4.4: Osteotomieführer zur korrekten Platzierung der Osteotomie (linker Femur)

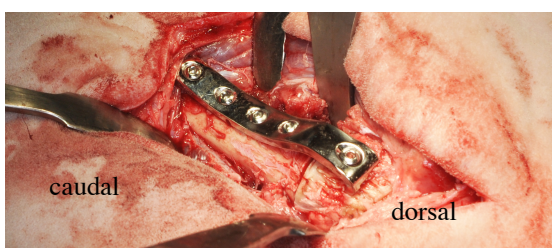


Abb. 4.5: Fixation der Fragmente durch eine Hakenplatte (linker Femur)

4.2.3.3 FAI Korrektur

Als Zugang wurde die Inzision der vorangegangenen Operation verwendet. Für die ersten fünf Schafe wurde ein transglutealer Zugang gewählt im Sinne eines Gluteusplits (Abb. 4.6), für die zweiten fünf Schafe dann ein anteriorer Zugang.

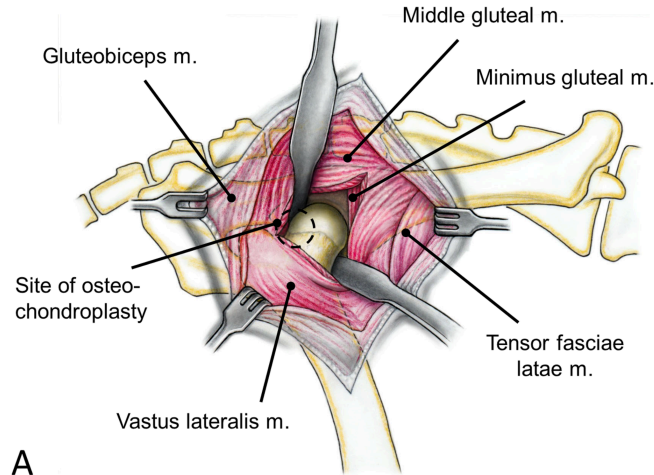


Abb. 4.6: Transglutealer Zugang zum Femurkopf (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

Durch das Einschneiden der Gelenkkapsel konnte der Femurkopf dargestellt werden (Abb. 4.7). Die Resektion am Femurkopf-hals-Übergang erfolgte mit einem elektrischen Hochleistungsbohrer (Abb. 4.8). Anschliessend wurden die Details photographisch erfasst. Die chirurgische Inzision wurde routinemässig verschlossen und mit einer sterilen Wundabdeckung versehen.

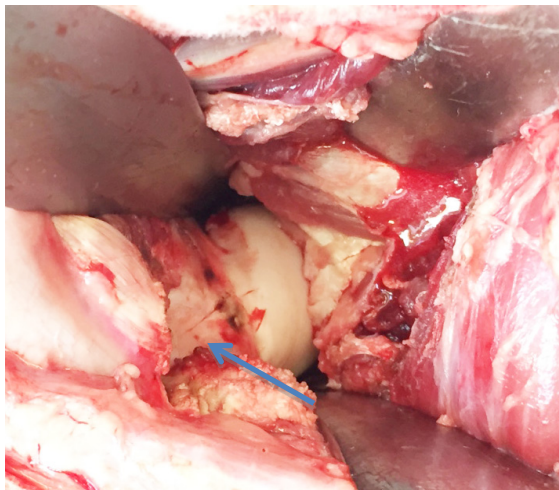


Abb. 4.7: Darstellung des Femurkopfes nach Kapsulotomie (linker Femur) zur Resektion der Asphärizität am Femurhals (Pfeil)

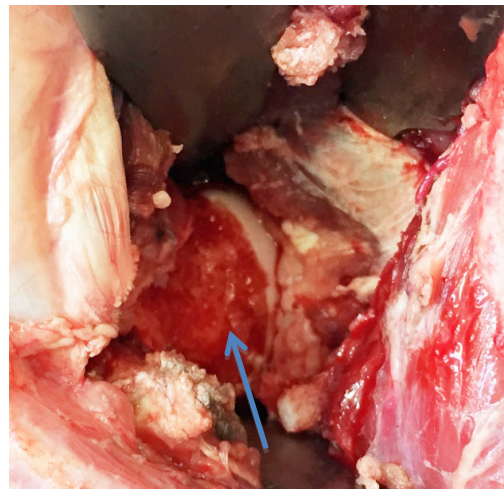


Abb. 4.8: Übergang vom Femurkopf zum Femurhals nach Resektion (Camkorrektur, Pfeil: Resektions-bereich)

4.2.4 Postoperatives Management

Unmittelbar nach Operationsende wurden zwei Röntgenbilder des Beckens angefertigt. Beide Aufnahmen wurden in Rückenlage mit unterschiedlichen Flexionsgraden der Hüfte durchgeführt. Die erste (ventrodorsale) Aufnahme wurde in Rückenlage bei 50°-Flexion und 20° Abduktion (Abb. 4.9) beider Femora aufgenommen, was eine sehr schöne Darstellung der femoralen Kopf-Hals-Asphärizität zulässt. Bei der zweiten Aufnahme wird die Hüfte 90° zur ersten Aufnahme extendiert (Abb. 4.10).

Nach der Extubation wurde das Schaf in den Stall transportiert und in einer Einzelbox untergebracht. Um übermässige Belastungen zu vermeiden wurde das Schaf für die nächsten Wochen (nach der ersten OP vier Wochen, nach der zweiten OP zwei Wochen lang) in ein speziell entwickeltes Hängesystem (designed von Ruedi Keller, Equine Department, Rescue group, Vetsuisse-Fakultät Zürich) gehängt. Die Beine können in diesem System entlastet werden, ohne dass sich das Schaf auf den Boden legen kann (Abb. 4.11). Das Schaf wurde überwacht, bis es selbständig stehen und fressen konnte.



Abb. 4.9: Post-1.OP Röntgenbild Schaf 36.09 (korrigiert nach 70 Tagen) ventrodorsale Aufnahme



Abb. 4.10: Post-1.OP Röntgenbild Schaf 36.09 (korrigiert nach 70 Tagen) 90° Flexion



Abb. 4.11: Speziell entwickeltes Hängesystem

Als Schmerzmedikament erhielt das Schaf unmittelbar nach der Operation und dann alle vier Stunden Buprenorphin (Temgesic®, 0,01 mg/kg KG, i.m., Reckitt Benckiser (Switzerland) AG, CH-8304 Wallisellen, Schweiz). Die Dauer der Schmerzmedikation richtete sich nach den bei jedem Tier individuell diagnostizierten Schmerzen. Die präoperativ begonnene antibiotische Therapie wurde mit Benzylpenicillin (30.000 I.U./kg i.v., 2x täglich) und Gentamicin (4mg/kg i.v., 1x täglich) über einen Zeitraum von vier Tagen weitergeführt. Die antiphlogistische Therapie mit Carprofen (4mg/kg/24 h) wurde je nach Bedarf, für sieben bis zwölf Tage weiter geführt.

Die Tiere wurden zwar einzeln gehalten, während der gesamten Zeit bestand aber Sicht- und Schnauzenkontakt zu Artgenossen durch die Boxenstäbe. Nach dem Entfernen des Hängernetzes wurden die Tiere wieder in einer grösseren Laufbox untergebracht und mit anderen Schafen vergesellschaftet. Während der gesamten Lebensperiode wurde bei allen Schafen die Belastung durch verschiedene Personen subjektiv mit verschiedenen Graden beurteilt (siehe Tab. 4.1).

Grad der Lahmheit	
1	Kein Gewicht auf betroffene Gliedmasse, kein Bewegungsdrang, Schwierigkeiten mit dem Aufstehen
2	Geringe Belastung der betroffenen Gliedmasse, aufgewölbter Rücken, weit auseinander gestreckte Gliedmassen im Stand
3	Ähnliche Stellung zu Grad 2, aber mehr Belastung, verkürzte Schrittlänge im Gang
4	Sehr geringe Aufwölbung des Rückens im Gang, Gangarten zeigen sich nur noch gering abnorm
5	Keine Lahmheit feststellbar

Tab. 4.1: Fünf verschiedene Grade der Lahmheit zur subjektiven Beurteilung der Belastung der Schafe nach der OP bis zum Lebensende

4.3 Euthanasie, radiologische Untersuchungen

4.3.1 Euthanasie

Die Schafe wurden ca. 140 Tage (139-148 Tage) nach der letzten OP euthanasiert. Vor der Euthanasie wurde den Schafen jeweils 25 ml Gadodiamidum (Omniscan® 0,5 mmol/ml, i.v., GE Healthcare AG, Opfikon) als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie injiziert. Zur Verteilung des Kontrastmittels wurden die Schafe danach eine Stunde lang im Schritt geführt. Anschliessend wurde das Schaf mit Pentobarbital (Esconarkon®, 30-40 ml, i.v., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) euthanasiert.

4.3.2 Postmortale Untersuchungen

Nachdem zwei Röntgenbilder (ventrodorsale und ventrodorsale Aufnahme in „Frosch“-Position) des Beckens angefertigt worden war, wurde die Platte entfernt und ein CT der Hüfte gefahren. Das Präparat wurde dann in den Beckensymphyse halbiert und beide Hälften separat einer MRT Untersuchung unterzogen (Abb. 4.12) (Ingenia 3T, Philips, Medical Systems AG, Zürich, Schweiz). Die linke bzw. rechte Hüfte wurde nacheinander bei lateromedialer Lagerung und mit Femurkopf voran, in einer Kniespule platziert. Es wurden sagittale und transversale T1- gewichtete und eine Reihe von T2-gewichteten Sequenzen, sowie eine dGEMRIC-Sequenz gefahren.

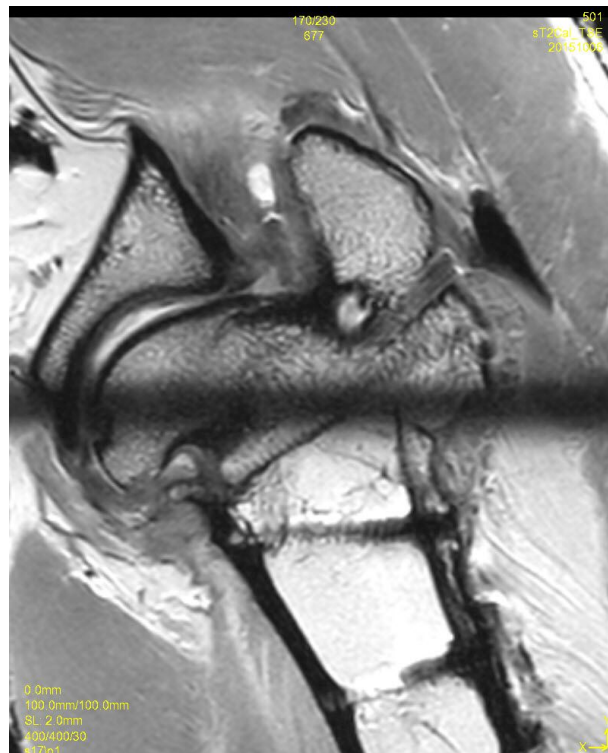


Abb. 4.12: MRT-Aufnahme einer operierten, linken Gliedmasse mit Kontrastmittel. Zu sehen sind hier Femurkopf und -schaft mit Schraubenlöchern sowie der Trochanter major.

4.4 Probenentnahme und Herstellung der histologischen Schnitte

4.4.1 Probenentnahme

Die Begutachtung und Probenentnahme fand jeweils am rechten und linken Hüftgelenk statt. Das Gelenk wurde frei präpariert und eröffnet. Anschliessend wurde Synovialflüssigkeit in ein Eppendorf-Röhrchen gewonnen, ein Stück Synovialmembran abgetrennt und in gepufferter 4%iger Formalinlösung fixiert. Nach dem Freilegen des

Femurkopfes und des Azetabulums wurden Fotografien und Videoaufnahmen erstellt. Die Knorpelprobenentnahme an Femurkopf und Azetabulum erfolgte gemäss den Abbildungen 34 und 35, wobei am Femurkopf zwei und am Azetabulum drei Knorpelchips in einer Grösse von ca. drei mm² entnommen wurden. Diese Knorpelproben wurden anschliessend, in einem Cryogefäss mit Flüssigstickstoff schockgefroren, auf Trockeneis in den – 80°C Gefrierschrank transportiert und dort bis zu den biochemischen Untersuchungen verwahrt.

Dann wurden gemäss Abb. 4.13 und Abb. 4.14 der Femurkopf und das Azetabulum jeweils in drei Teile zersägt und in Gläsern mit vier Prozent gepuffertem Formalin für 14 Tage fixiert.

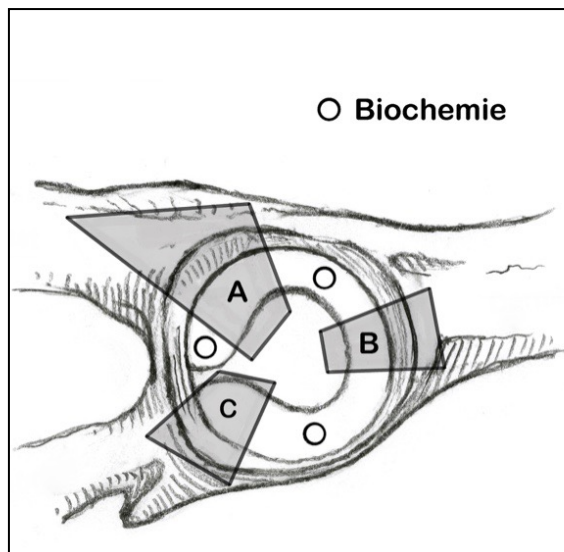


Abb. 4.13: Schema der Probenentnahme am Azetabulum. Die Sektoren A, B und C wurden für die Histologie entnommen, die Kreise zeigen die Entnahmestellen für die Knorpelproben

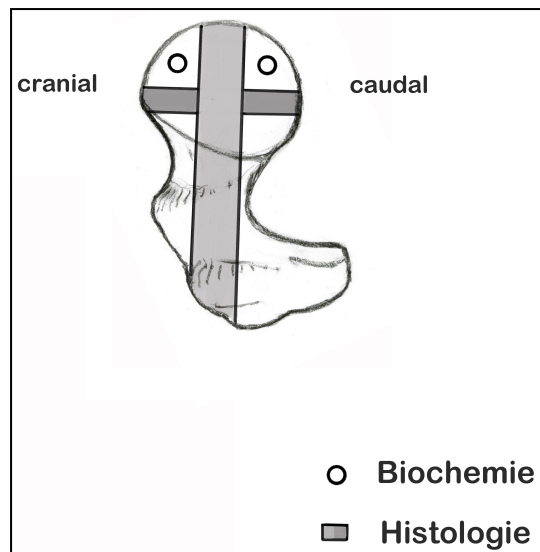


Abb. 4.14: Schema für die Probenentnahme am Femurkopf. Die grauen Areale zeigen die Bereiche, die für die Histologie entnommen wurden, die kreisförmigen Areale zeigen die Entnahmestellen der Knorpelproben

4.4.2 Herstellung der Blöcke

Nach der Fixierung wurden die Proben dreimal im Abstand von mindestens 20 Minuten ausgewaschen. Danach erfolgte die Entwässerung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe, wobei der Alkohol mindestens alle zwei Tage gewechselt wurde:

3x mindestens 2 Tage in 50% Ethanol

2x mindestens 2 Tage in 70% Ethanol

2x mindestens 2 Tage in 80% Ethanol

1x 24 h in 90% Ethanol

1x24 h in 96% Ethanol

4x mindestens 2 Tage in 100% Ethanol

Die Entfettung erfolgte durch Einlagerung in Xylol für mindestens vier Tage. Zur ausreichenden Durchtränkung der Proben wurden sie ab diesem Zeitpunkt im Vakuum gelagert. Nach zwei Tagen wurde das Xylol gewechselt. Anschliessend wurde das Xylol abgekippt und die Proben mit noch flüssigem Methylmetacrylat (MMA) versehen. Zur Infiltrierung unter Vakuum wurden sie dann für sieben Tage im Kühlschrank bei 4°C gelagert. Das Methylmetacrylat wurde nach vorhandenem Schema hergestellt: Methyl methacrylate (Aldrich, Schweiz, Lot STBF6431V), Dibutylphthalate (Aldrich, Schweiz, Lot MKBT0244V) und Perkadox 16 (Gragg-Chemie AG, Schweiz, Lot 701540009) wurden im Verhältnis 89.5:10:0.5 in einem Erlenmeyerkolben vermischt und für 10 Minuten mit Hilfe eines Magnetrührers (200-300rpm, MR Hei-Standard, Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland) gelöst.

Nach sieben Tagen wurden die Proben je nach Grösse entweder in Teflonformen oder in Gläsern in MMA eingebettet. Die Gläser wurden dann für weitere sieben Tage im Kühlschrank gelagert und anschliessend bis zur vollständigen Polymerisierung im lauwarmen Wasserbad positioniert. Die Teflonformen wurden gut verschlossen bis zur Aushärtung in der Kapelle gelagert. Nach dem Aushärten und einem zwölfstündigen Aufenthalt im Wärmeschränk wurden durch das Auffüllen mit Technovit Haltevorrichtungen an die PMMA-Proben in den Teflonformen angebracht.

4.4.3 Herstellung der histologischen Schnitte

Nach der vollständigen Polymerisierung des MMAs wurden circa 400 µm dicke Schnitte hergestellt. Dazu wurde für kleinere Blöcke die Exaktsäge 300 CP, für grössere Blöcke die Exaktsäge 310 CP (Präzisionsinnenlochsäge, Leica SP1600, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) verwendet. Nach der Reinigung der Schnitte mit 70%igem Alkohol wurden sie in Zellstoff zwischen zwei Metallplatten gelegt und über Nacht getrocknet und geglättet. Nach ausreichender Trocknung wurde eine Microradiographie (röntgenologische Darstellung feiner Strukturen von Gewebeschnitten) (Faxitron X-Ray System Model LX-60, Serial Number 2325A0139, Time 999, 55 Kv) zur Darstellung und mikroskopischen Bewertung des subchondralen Knochens angefertigt. Danach wurden die Schnitte auf weisse Acropalträger (5x75x3mm, 50x75x3mm, 50x100x3mm)) aufgeklebt (Schnellkleber Cementit CA-12, Merz + Benteli AG, Niederwangen, Schweiz). Anschliessend wurden sie mit einem Mikroschleifsystem (Exakt Mikroschleifsystem 400 CS, Exakt Apparatebau GmbH,

Norderstedt, Deutschland) auf ungefähr 300 µm Dicke geschliffen und poliert. Zur Darstellung des Knochen- und Knorpelgewebes wurden sie anschliessend mit einer Toluidinblau-Oberflächenfärbung angefärbt.

4.4.4 Biochemische Untersuchung

Die biochemische Untersuchung der Knorpelproben wurde am Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut der Universität Tübingen (NMI) in Reutlingen durchgeführt. In einer sequenziellen Probenaufarbeitung und biochemischen Untersuchung der Proben wurde die Messung von drei Analyten (Gesamtkollagen, Kollagen-Typ2 Abbaumarker (C2C) und Glycosaminoglykan (GAG)) etabliert. Darauf aufbauend erfolgte dann die sequenzielle Probenaufarbeitung von 20 Knorpel-Proben mit anschliessender Messung der drei Analyten mittels Bio-Assays bzw. ELISAs. Aufgrund des geringen Probengewichts einiger zu untersuchenden Proben war die Messung von C2C nicht in allen Proben möglich.

4.4.4.1 Verwendete Assays/ Kits

Alle Assays/Kits wurden nach Herstellerangaben verwendet, mit Ausnahme der GAG Analyse (Tab. 4.2). Diese wird am NMI mit einem aus Einzelkomponenten bestehenden Test durchgeführt.

Bezeichnung	Katalog-Nummer	Hersteller
Total Collagen Assay	QZBtotcol1	Quickzyme Biosciences
Sheep Cleavae of Type II Collagen (C2C) ELISA Kit	MBS9353179	MyBioSource
GAG-Assay	-	NMI, intern

Tab. 4.2: Verwendete Kits/Assays

4.4.4.2 Probenaufarbeitung

Für den Probenaufschluss wurden die Proben in gefrorenem Zustand gewogen (Nassgewicht) und für 1.5 min bei 2000 rpm mit einer Kugelmühle (Micro-Dismembrator U von Sartorius) pulverisiert. Anschliessend wurde eine Konzentration von 100 mg Probe auf 1 ml Lyse-Puffer (Nr. 04 719 956 001 von Roche) eingestellt und eine Lyse für 15 min bei Raumtemperatur auf einem Taumel-Rollenmischer durchgeführt (siehe Anhang, Tab. 9.4). Bis zur weiteren Verwendung wurden die lysierten Proben aliquotiert und bei -80°C gelagert.

Alle Assays/Kits (Tab. 4.2) wurden nach Hersteller-Angaben und analog zur Assay-Etablierung durchgeführt.

Die GAG-Analyse erfolgte nach einem etablierten Protokoll: Für den Papain-Verdau wurden 7.5 µl lysierte Probe (1.5 mg Material) mit 1 ml/mg Papain Puffer (Papain: Nr. P-4762, Sigma, Papain-Puffer nach NMI-Protokoll) und einem Gesamtvolumen von 150 µl ($\rightarrow c=10$ mg Probe / ml) über Nacht bei 60°C in einem Wasserbad verdaut und direkt im GAG-Assay gemessen.

4.5 Auswertung

4.5.1 Makroskopische Auswertung

Die makroskopische Auswertung von Femur und Azetabulum (jeweils rechtes und linkes Hüftgelenk der Schafe 36.09 bis 36.14) erfolgte am Tag der Schlachtung. Für die Auswertung wurde die Berner Bewertungsskala (siehe Anhang Tab. 9.5 und Abb. 9.1) verwendet. Neben dem Knorpel wurde das Labrum des Azetabulums evaluiert (siehe Anhang Tab. 9.6 und Abb. 9.2) 9.6abb9.2 Die Präparate wurden dafür in verschiedene Sektoren eingeteilt (siehe Abb. 4.13 und Abb. 4.14).

4.5.2 Auswertung der Röntgenbilder und der CTs

Die nach der ersten OP angefertigten Röntgenbilder wurden zur Kontrolle der Osteotomie und der Osteosynthese verwendet. Die zum Zeitpunkt der zweiten OP und der Euthanasie angefertigten Röntgenbilder dienten zur Kontrolle des Heilungsprozesses der Osteotomie sowie zur Erkennung einer Osteoarthritis. Die Auswertung erfolgte mittels einer semiquantitativen Auswertungsskala. Dabei wurden die Qualität der Reposition, die Menge der Zubildungen am Femurhals und der alpha-Winkel (Normalwinkel beim Schaf um die 90°) bewertet.

Die Reposition wurde mit 0 = 100%, 1= 90%, 2=80%, 3=70% Deckung der beiden Osteotomieenden beurteilt. Das Mass einer knöchernen Zubildung am Femurhals wurde mit 0=keine, 1=geringgradige, 2=mittelgradige und 3=hochgradige Zubildung bewertet. Der alpha-Winkel wurde mit Hilfe des Osirix-Programms (OsiriX v.5.7.1 64-bit, Pixmeo SARL, 266 Rue de Bernex, CH-1233, Bernex Switzerland) erstellt (Abb. 4.15) Der Alphawinkel in einem normalen Hüftgelenk beim Schaf liegt zwischen 80-90°. Der Alphawinkel sollte sich nach der ersten OP durch das Auslösen des Impingements vergrössern und nach der Korrektur-OP (zweite OP) verkleinern.

4.5.3 Auswertung der MRTs

Die nach der Euthanasie gefahrenen dGEMRIC und T2-Sequenzen wurden an radiale, morphologische PD-W Schnitte angepasst und zusammengefügt. Dafür wurde eine speziell entwickelten Software (GT1*map, Gyro Tools) (Abb. 4.16) benutzt. Diese macht es möglich, dGEMRIC und T2-Messungen gleichzeitig in demselben anatomischen Gebiet durchzuführen. dGEMRIC- und T2-Zeiten wurden an zwölf femoralen und azetabulären Uhrzeit-Positionen gemessen und mit dem Mankin-score korreliert. Zusätzlich wurden dGEMRIC-Messwerte mit T2-Werten verglichen.

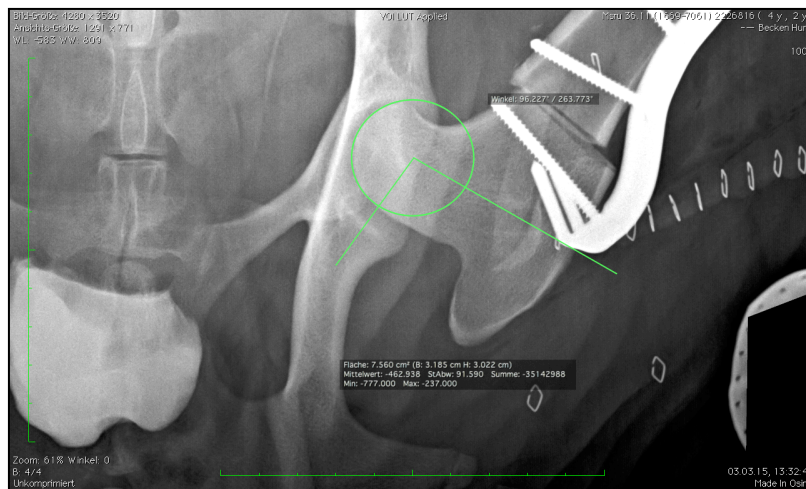


Abb. 4.15: Beispiel zur Berechnung des Alpha-winkels bei Schaf 36.11 nach der ersten OP. Der Winkel beträgt hier 96°

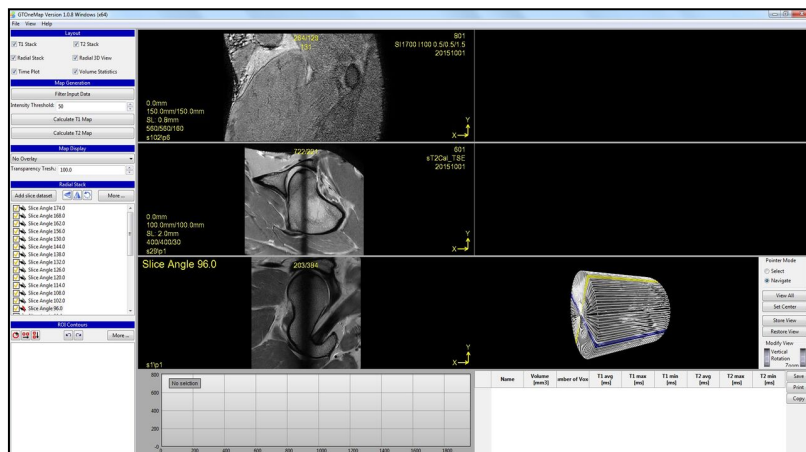


Abb. 4.16: Übersicht über die Software GT1*map, Gyro Tools zur Auswertung von dGEMRIC-MRTs. Hier werden aus den 12 radiären Schichten (rechts unten) eine ausgewählt und die verschiedenen Sequenzen zur optimalen Darstellung überlappt (links oben und in der Mitte werden zu dem Bild links unten vereint)

4.5.4 Histologische Auswertung

Die Auswertungen der mit Toluidinblau angefärbten Dickschnitte erfolgte durch ein semi-quantitatives Bewertungssystem nach Mankin 1971 (Anhang, Tab. 9.1), ICRS 2003 (Anhang, Tab. 9.3) und Little 1997 (Anhang, Tab. 9.2) [80, 109, 110]. Die Schnitte wurden mit Hilfe eines Mikroskops der Firma Leica (Leica® DMR, Leica-microsystems, Glattbrugg, Schweiz) bei verschiedenen Vergrößerungen (50-fach und 100-fach) ausgewertet, anschliessend mit einer Digitalkamera (Leica DC200®) und entsprechender

Software (Leica IM 1000®) in einen Computer eingelesen und im TIF-Format gespeichert.

Insbesondere die defekten Bereiche des Knorpels wurden bewertet. Die Sektoren A (7-9 Uhr), B (12-2 Uhr) und C (4-6 Uhr) am Azetabulum wurden in periphere und zentrale Bereiche eingeteilt. Der Femurkopf wurde entsprechend dem Zifferblatt einer Uhr eingeteilt. Dabei war der Sektor Femurkopf Mitte die zwölf-Uhr-Position und wurde nochmal in zwölf Uhr zentral und zwölf Uhr peripher unterteilt (siehe Anhang, Tab. 9.3). Der Sektor Femurkopf cranial wurde von zentral nach peripher in ein, zwei, drei und vier Uhr unterteilt (siehe Anhang, Tab. 9.4). Der Sektor Femurkopf caudal von zentral nach peripher in elf, zehn, neun und acht Uhr (Anhang, Tab. 9.3). Diese Bereiche wurden anschliessend separat mit dem Mankin Score bewertet. Dieser wird hier verwendet, um ihn mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchungen zu vergleichen.

4.5.5 Mikroradiographische Auswertung

Die Auswertung der mikroradiographischen Bilder erfolgte durch zwei Personen (Dr. Katja Nuss und Doktorandin Larissa Arendt) mittels einer semiquantitativen, von der Betreuerin und Doktorandin entworfenen, bisher nicht validierten Klassifizierung (siehe Anhang, Tab. 9.15 und Tab. 9.16). Zur besseren Beurteilung wurden auch die histologischen Bilder zum Vergleich herangezogen. Beurteilt wurden neben dem Vorhandensein von Sklerose, Osteolyse und Knochenzysten auch Knochenzubildungen und die Regelmässigkeit der Oberfläche.

4.5.6 Biochemische Auswertung

Für die biochemische Auswertung wurden die drei Analyte Kollagen (mg/ml), GAG (µg/ml), und C2C-Kollagenabbauprodukte (µg/ml) im Kontrollknorpel des rechten Hüftgelenks (Azetabulum/Femur) und im Knorpel des operierten linken Hüftgelenks (Azetabulum/Femur) der fünf Schafe der Hauptstudie gemessen und miteinander verglichen.

Um die Verlässlichkeit der Messungen der Analyte aus den lysierten Proben zu überprüfen, wurde eine Assay-Etablierung mit Knorpelproben von gesundem und Knorpelproben von verändertem Schafknorpel durchgeführt. Zusätzlich wurde anschliessend die „inter-assay precision“ zwischen der vorherigen Assay-Etablierung und der jetzigen Proben-Messung bestimmt. Proben aus der Assay-Etablierung, sogenannte QC-Proben, wurden bei der Proben-Messung erneut mitgeführt. Der

Variationskoeffizient (inter-assay CV) aus den beiden Duplikaten der beiden Messungen sollte kleiner 20% sein. Abhängig vom jeweiligen Assay wurden 1-3 QC-Proben etabliert und gemessen.

Bei der Messung aller drei Analyte zeigten die QC-Proben niedrige CVs kleiner 20% (Tab. 4.3). Die Messungen waren demnach verlässlich und reproduzierbar.

Assay	QC No.	Konzentration Etablierung	Konzentration Probenmessung	Intra-assay CV Etablierung [%]	Intra-assay CV Proben-Messung [%]	Inter-assay CV [%]
Kollagen	01	10.9 mg/ml	10.90 mg/ml	1.8	2.3	1.7
	02	13.84 mg/ml	14.03 mg/ml	0.9	1.2	1.2
GAG	01	495 µg/ml	411 µg/ml	1.1	8.0	11.6
	02	290 µg/ml	267 µg/ml	6.1	5.4	6.7
	03	475 µg/ml	437 µg/ml	0.6	2.7	5.0
C2C	01	5.72 ng/ml	5.47 ng/ml	13.5	14.7	12.5

Tab. 4.3: Inter-Assay CV: Messung des Variationskoeffizienten aus den Konzentrationen der Etablierung und der aktuellen Probenmessung zur Überprüfung der Verlässlichkeit. Dieser Koeffizient sollte wie in der Tabelle dargestellt kleiner als 20% sein

4.5.7 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe eines Computerprogramms (Winstat für Microsoft Excel, Version 2012.1.0.96). Die quantitativen Daten der MRT-Auswertung und der biochemischen Analyse, so wie die semiquantitativen Daten aus histologischen Bewertungssystemen (Mankin-Score Dickschnitte) wurden einer linearen Regressionsanalyse unterzogen. Daten der deskriptiven Statistik wie Mittelwerte und ihre Standardabweichungen wurden ermittelt. Als statistisch signifikant angesehen wurden p-Werte < 0.05. Des Weiteren wurde eine Testung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt und mit einem ungepaarten T-Test oder mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen.

5 Resultate

5.1 Operation

5.1.1 Pilotstudie

Alle Operationen konnten wie geplant durchgeführt werden. Die Aufwachphase und der Transport zu den Stallungen verliefen komplikationslos. Das Hängesystem wurde gut toleriert.

Der Grad der Lahmheit wurde mittels subjektiver Bewertung (siehe Tab. 4.1) von verschiedenen Bewertenden nach der ersten OP (siehe Anhang Tab. 9.7) und nach der zweiten OP (siehe Anhang Tab. 9.8) bis zum Tag der Euthanasie aufgezeichnet.

Ausser bei einem Schaf (36.04) lagen die Grade der Lahmheit nach der FAI-Induktion vor allem zwischen Grad 1 (fast keine Belastung) und Grad 4 (nur sehr geringe Abweichung in der Belastung). Schaf 36.04 zeigte nach der ersten OP fast ausschliesslich keine Abweichungen in der Belastung (Grad 5). Nach der zweiten OP zeigten zwei Schafe (36.04+36.06) anfänglich eine Belastung von Grad 2-3, nach zwei Wochen verbesserten sie sich bis zu Grad 5 (keine Lahmheit mehr sichtbar). Schaf 36.05 zeigte eine sehr gute Belastung kurz nach der OP (Grad 5), dann nahm die Belastung bis zum Grad 3 ab.

5.1.2 Hauptstudie

Alle Operationen konnten wie geplant durchgeführt werden. Die Aufwachphase und der Transport zu den Stallungen verliefen komplikationslos. Das Hängesystem wurde gut toleriert.

Bei einem Schaf (36.10) wurde zehn Tage nach FAI-Induktion eine Korrektur-OP durchgeführt. Der Grund für diese Revisionsoperation waren neben Krepitation, schlechtem Allgemeinbefinden und Belastung, ein im Röntgenbild darstellbare veränderte Lage der Platte. In der OP zeigte sich, dass sich vier distale Schrauben gelockert hatten. Diese wurden durch längere Schrauben ausgetauscht. Anschliessend entwickelte sich das Schaf gut. Die Belastung verbesserte sich von Tag zu Tag und das Schaf zeigte keine Schmerzen mehr. 70 Tagen nach der FAI-Induktion konnte eine Camkorrektur durchgeführt werden.

Drei Schafe mussten nach der FAI-Induktion geröntgt werden, da sie ein schlechtes Allgemeinbefinden hatten und das operierte Bein schlecht belasteten (Schaf 36.10 Tag 9 post-OP, 36.12 Tag 22 post-OP und 36.14 Tag 18 post-OP). Der Sitz der Platte wurde

kontrolliert und als unverändert empfunden. Die Belastung aller drei Schafe verbesserte sich nach einigen Tagen. Sie wiesen vor allem noch eine verkürzte Schrittlänge auf.

Der Grad der Lahmheit wurde mittels subjektiver Bewertung (Tab. 4.1) von verschiedenen Bewertenden nach der ersten OP (siehe Anhang Tab. 9.7) und nach der zweiten OP (siehe Anhang Tab. 9.8) bis zum Tag der Euthanasie aufgezeichnet. Nach der FAI-Induktion zeigten alle fünf Schafe (36.09-36.14) Lahmheitsgrade von 1-4. Vor der zweiten OP pendelten sie sich dann mehrheitlich auf Grad 3 ein. Nach der Korrektur-OP variierten die Lahmheitsgrade vor allem zwischen Grad 2 und 3 und pendelten sich dann bis zur Euthanasie mehrheitlich bei Grad 4 ein.

5.2 Makroskopische Beurteilung der Defekte

5.2.1 Labrumdefekte

Makroskopisch bewertet wurden hier zehn Azetabula von fünf Schafen (36.09-36.14). Diese wurden mit Hilfe eines vier-Augenprinzips und nach der Berner Bewertungsskala subjektiv beurteilt (siehe Anhang Tab. 9.6).

Die Azetabula wurden wie in der Histologie in drei Bereiche unterteilt: A (7-9 Uhr), B (12-2 Uhr), C (4-6 Uhr). Auf der rechten Seite zeigten zwei Schafe in allen Bereichen ein normales Labrum (siehe Anhang Tab. 9.9). Von den restlichen Schafen zeigten zwei Schafe in Abschnitt A ein normales Labrum, zwei Schafe Fibrillation und ein Schaf eine Labrumseparation, wobei diese hier vermutlich einem natürlichen auch beim Menschen beschriebenen Sulkus gleichkommt. Im Abschnitt B rechts zeigten alle Schafe ein normales Labrum. Im Abschnitt C rechts zeigten wieder alle 5 Schafe ein Labrum ohne Veränderungen. Auf der linken Seite hatte kein Schaf in allen Bereichen ein normal geformtes Labrum (siehe Anhang Tab. 9.10). Im Abschnitt A zeigten vier Schafe Labrumrisse (Abb. 5.1) und ein Schaf eine Ossifikation (Abb. 5.2).



Abb. 5.1: Schaf 36.12 (korrigiert nach 70 Tagen) mit einem Labrumriss, dargestellt mit der Sonde

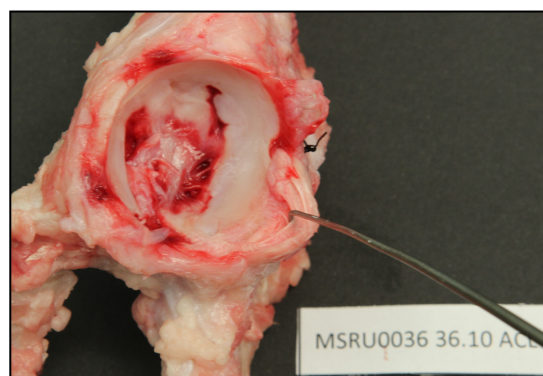
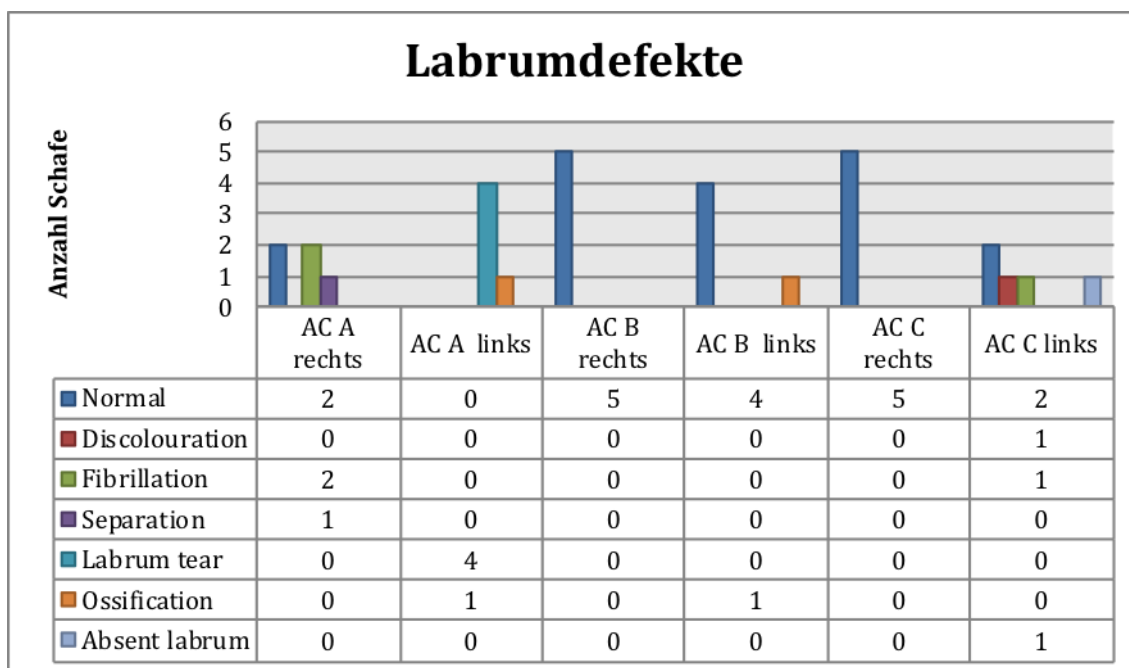


Abb. 5.2: Schaf 36.10, (korrigiert nach 70 Tagen) linkes Azetabulum mit Labrumossifikation, dargestellt mit der Sonde

Im Abschnitt B links waren vier Schafe normal und ein Schaf zeigte eine Ossifikation. Im Abschnitt C waren zwei Labrums ohne Veränderung, eines mit Verfärbung, eines mit Fibrillation und bei einem Schaf war das Labrum in dem Bereich nicht mehr vorhanden. Somit waren die meisten Veränderungen auf der linken und rechten Seite im Abschnitt A (7-9 Uhr) der operierten Seite zu finden (Tab. 5.1).



Tab. 5.1: Makroskopische Bewertung der Labrumdefekte von fünf Schafen. Die rechte Seite ist die Kontrollseite, die linke die operierte Seite. Einteilung des Azetabulum in 3 Sektoren: A (7-9 Uhr), B (12-2 Uhr), C (4-6 Uhr)

5.2.2 Knorpeldefekte

Die Knorpeldefekte der zehn Azetabula und der zehn Femurköpfe wurden nach der Berner-Bewertungsskala beurteilt (siehe Anhang Tab. 9.5). Dabei wurden die Azetabula und Femurköpfe topographisch wie in der Histologie (Abb. 4.13 und Abb. 4.14) eingeteilt und nach dem 4-Augenprinzip subjektiv bewertet. Die rechte Seite stellt die (nicht

operierte) Kontrollseite dar. An der linken Seite wurde 70 Tage nach der FAI-Induktion eine Camkorrektur durchgeführt.

Azetabulum rechts

Der Knorpel des Azetabulums auf der Kontrollseite (rechts) zeigte sich bei insgesamt drei von fünf Schafen normal (siehe Anhang Tab. 9.11). Dabei wiesen vier Schafe in Sektor A einen normalen Knorpel auf, eines zeigte eine wellenförmige Veränderung des Knorpels. In Sektor B zeigten drei Schafe einen unveränderten Knorpel, eines Verfärbung und Fibrillierung und bei einem war der Knorpel ebenfalls wellenförmig verändert. Im Sektor C wies der Knorpel bei vier Schafen keine Veränderung auf, aber ein Schaf zeigte Verfärbung und Fibrillierung.

Azetabulum links

Auf der operierten Seite (linke Seite) war der Knorpel des Azetabulum bei keinem von den fünf Schafen in allen Bereichen normal (siehe Anhang Tab. 9.12). Sektor A zeigte bei einem Schaf wellenförmige Veränderungen, bei drei Schafen Spalten und bei einem Schaf Delaminierung. Bei zwei Schafen im Sektor B gab es keine Veränderungen, eines zeigte weichen und ausgedünnten Knorpel und zwei zeigten freigelegten subchondralen Knochen. Im Sektor C hatten zwei Schafe Knorpel ohne Veränderungen, eines Verfärbungen und Fibrillierung und zwei Schafe zeigten auch hier einen freigelegten subchondralen Knochen. Somit zeigen sich auch hier die meisten Veränderungen auf der rechten und der linken Seite im Bereich des Sektor A (7-9 Uhr) (Tab. 5.2).

Femur rechts

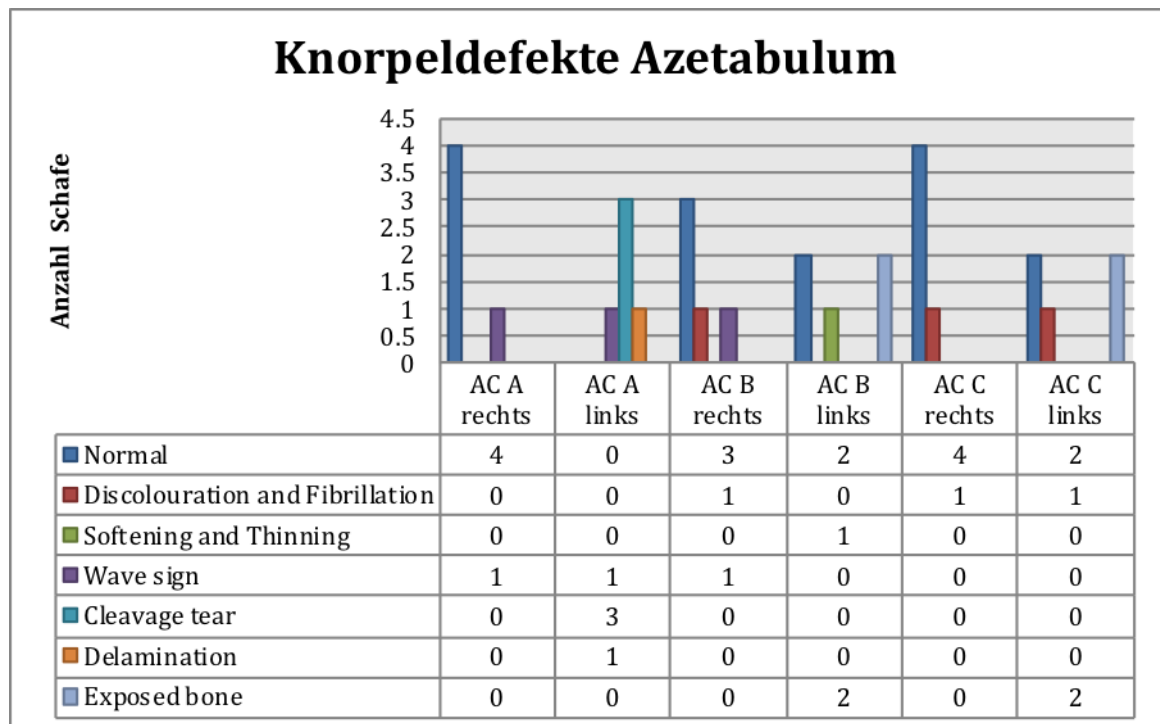
Der Knorpel des Femurs war bei vier von fünf Schafen auf der Kontrollseite ohne Veränderung in allen Bereichen (siehe Anhang Tab. 9.13). Bei einem von fünf Schafen zeigte der Knorpel am Femurkopf Mitte (12 Uhr Position) verfärbt und ausgedünnt, aber war in den anderen Bereichen ebenfalls normal.

Femur links

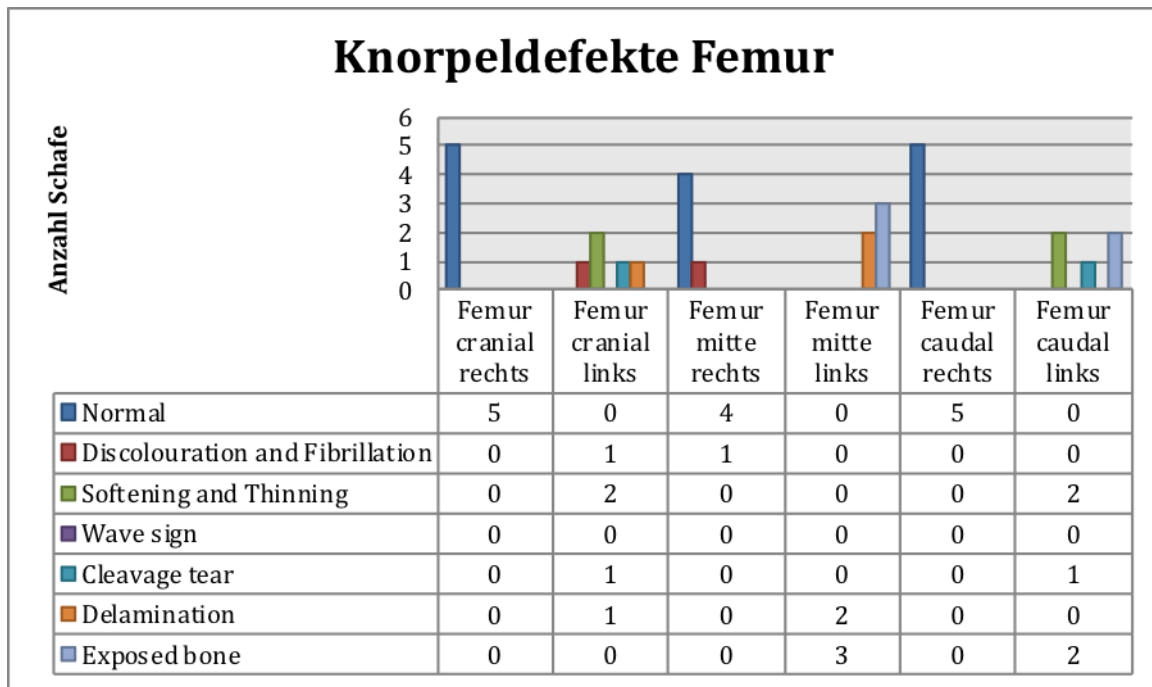
Die operierte Seite war bei keinem der fünf Schafe in allen Bereichen normal (siehe Anhang Tab. 9.14). Am Femurkopf cranial (1-4 Uhr) war der Knorpel bei einem Schaf verfärbt und fibrilliert (Abb. 5.3), bei zwei Schafen weicher und dünner als normal (Abb. 5.4), bei einem Schaf wies er Spalten auf und bei einem Schaf war der Knorpel delaminiert (Abb. 5.5). Am Femurkopf mitte zeigte der Knorpel bei zwei Schafen eine

Delaminierung und bei drei Schafen war der subchondrale Knochen freigelegt (Abb. 5.5). Am Femurkopf caudal (8-11 Uhr) war der Knorpel bei zwei Schafen weicher und ausgedünnt, ein Schaf zeigte Spalten und zwei Schafe hatten einen freigelegten subchondralen Knochen.

Die stärksten Veränderungen auf Seiten des Femurs auf der rechten, wie auch auf der linken Seite sind hier am Femur Mitte (12 Uhr Position) zu finden (Tab. 5.3).



Tab. 5.2: Knorpeldefekte des Azetabulum bei 5 Schafen. Rechte Seite ist die Kontrollseite, linke Seite die operierte. Einteilung in 3 Sektoren, A (7-9 Uhr), B(12-2 Uhr), C(4-6 Uhr)



Tab. 5.3: Knorpeldefekte des Femurs bei 5 Schafen. Rechte Seite ist die Kontrollseite, linke Seite die operierte.

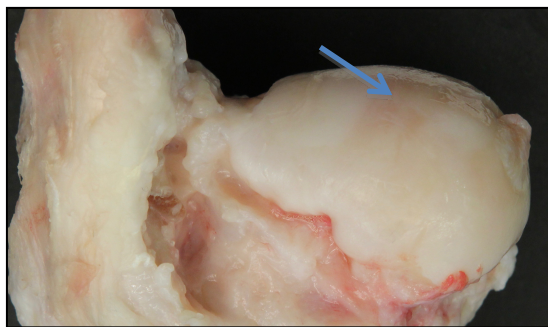


Abb. 5.3: Schaf 36.12 (korrigiert nach 70 Tagen), Femur links mit Verfärbung und Fibrillierung des Knorpels (Pfeil)

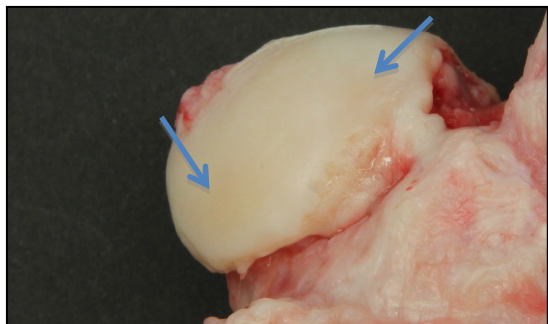


Abb. 5.4: Schaf 36.09 (korrigiert nach 70 Tagen), Femur links mit Knorpelausdünnung und Knorpelerweichung (Pfeile)

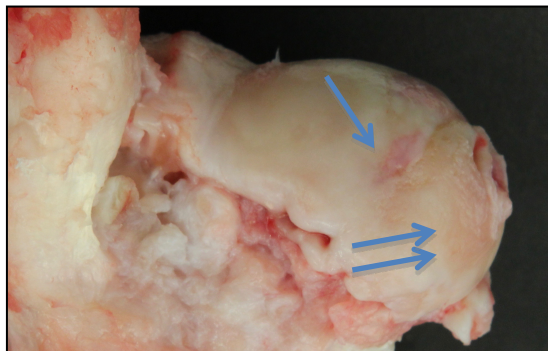
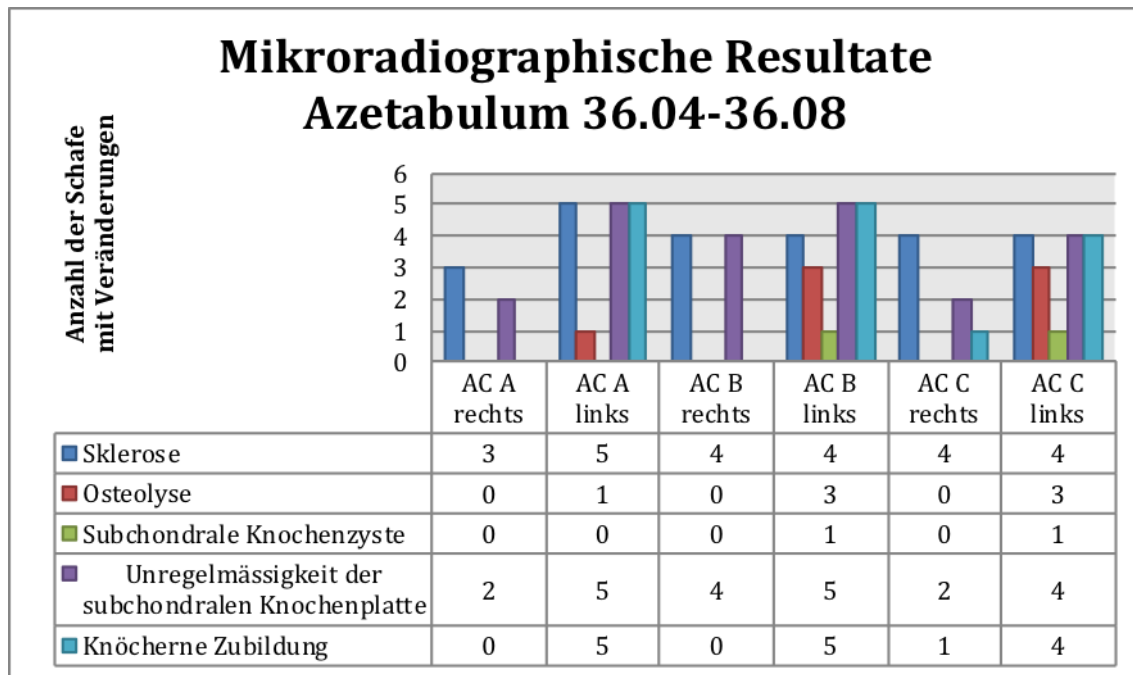


Abb. 5.5: Schaf 36.14 (korrigiert nach 70 Tagen), Femur links mit freigelegten subchondralen Knochen (Pfeil) und Delaminierung (zwei Pfeile)

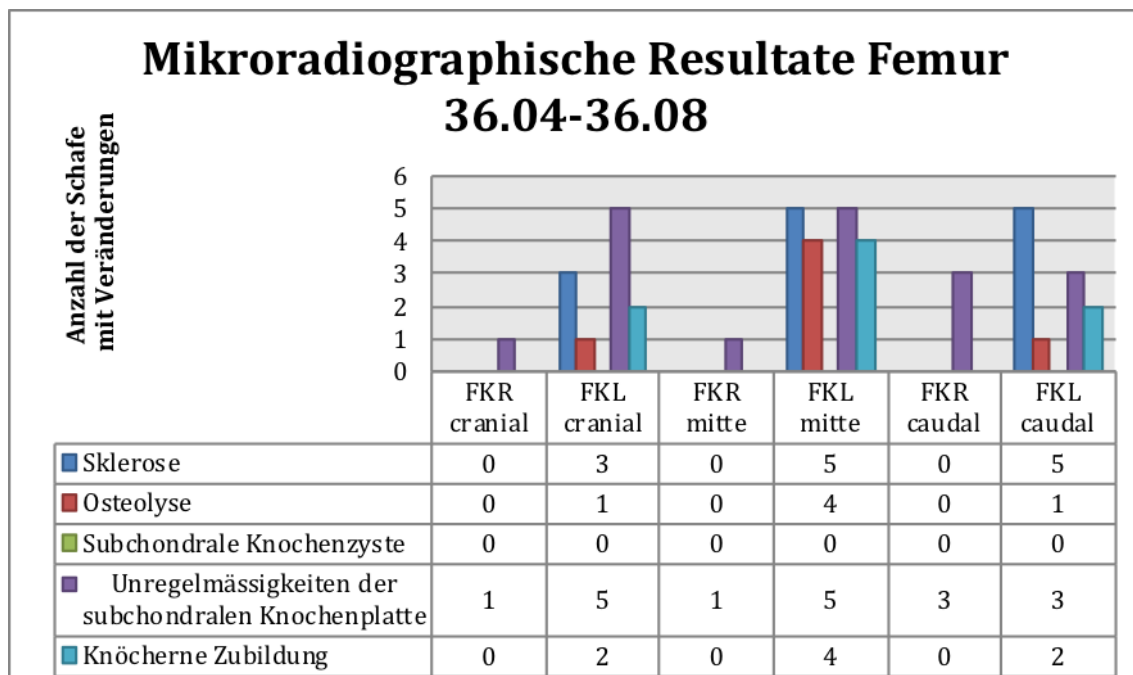
5.3 Mikroradiographische Resultate

5.3.1 Pilotstudie (n=5 Schafe, 36.04-36.08)

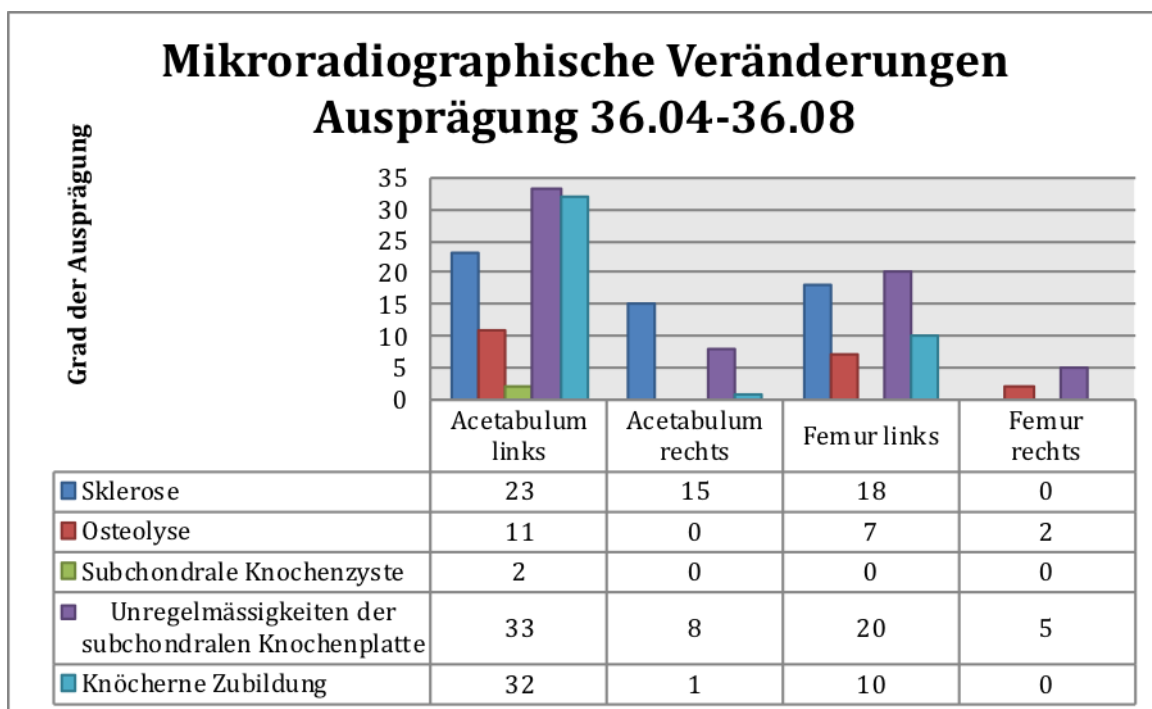
Die Auswertung der Mikroradiographien der histologischen Schnitte erfolgte mit Hilfe einer Bewertungsskala nach dem vier-Augen Prinzip (Siehe Anhang Tab. 9.15). Tab. 5.4 zeigt die Anzahl der Schafe mit Veränderungen am Azetabulum, Tab. 5.5 die am Femur. Am rechten Azetabulum (Kontrolle) waren Sklerosen und Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte sichtbar, aber keine Osteolysen oder Knochenzysten. Bei einem Schaf (36.06) wurde eine knöcherne Zubildung gefunden. Auf der operierten Seite des Azetabulums zeigten alle Schafe im Sektor A (7-9 Uhr) Sklerosen, Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte und Knöcherne Zubildungen, ein Schaf (36.04) zeigte eine Osteolyse. Im Sektor B war bei allen Schafen eine knöcherne Zubildung zu finden so wie Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte, ein Schaf (36.08) zeigte eine Knochenzyste, drei Schafe Osteolyse (36.04, 36.06, 36.08) und vier Schafe (ausser 36.08) Sklerose. Im Sektor C war bei vier Schafen Sklerose, knöcherne Zubildungen und Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte zu finden, ein Schaf (36.05) zeigte eine Knochenzyste und drei Schafe Osteolyse (Tab. 5.4). Auf Seiten des Femurs zeigte die Kontrollseite nur geringe Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte. Auf der operierten Seite zeigten die meisten Schafe am Femur Mitte Veränderungen (Tab. 5.5). Zusätzlich wurden die Ausprägungen der jeweiligen Veränderungen mit einem Grad bewertet. Dabei zeigen sich deutlich mehr und stärkere Veränderungen auf der operierten Seite am Azetabulum so wie auch am Femur. Das linke Azetabulum ist dabei deutlich stärker verändert als der linke Femur (Tab. 5.6 Anhang Tab. 9.15). Der Abschnitt Azetabulum links C des Schafes 36.07 konnte auf Grund der fehlenden subchondralen Knochenplatte auf dem histologischen Schnitt nicht ausgewertet werden.



Tab. 5.4: Bewertung der Mikroradiografien der Dickschnitte (Pilotstudie, n=5 Schafe). Übersicht über die Anzahl der Schafe, die Veränderungen im Bereich der drei bewerteten Sektoren des Azetabulums (AC A, B, C) zeigten. Die rechte Seite ist die Kontrollseite, die linke die operierte Seite. Der Unterschied zwischen rechts und links ist deutlich sichtbar



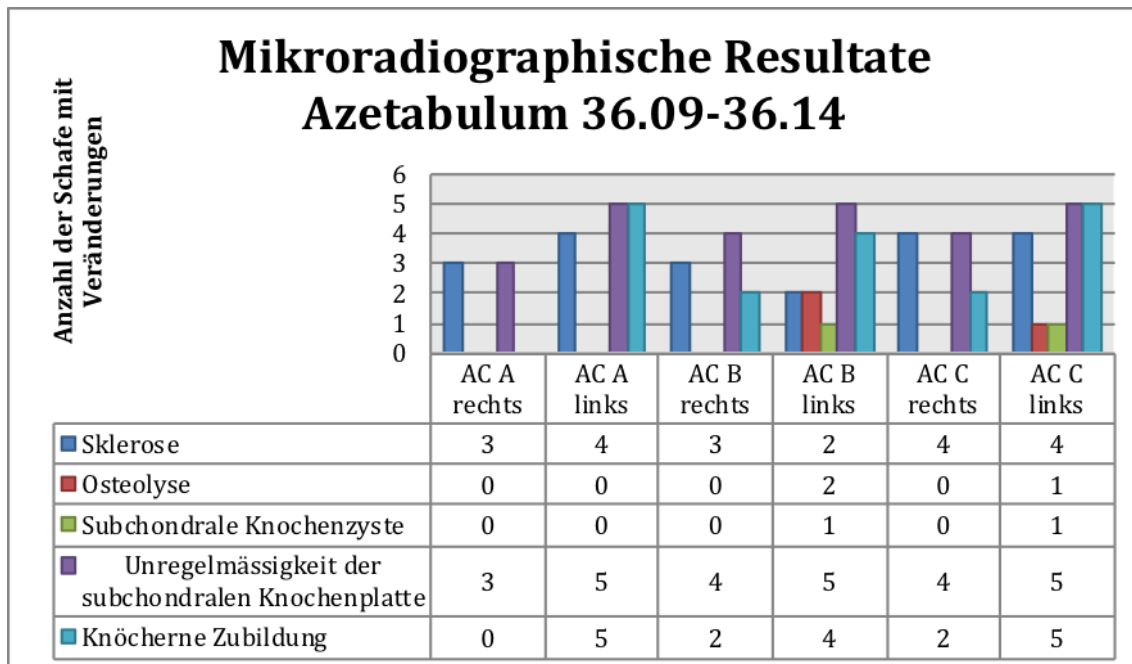
Tab. 5.5: Übersicht über die Anzahl der Schafe der Pilotstudie (5 Schafe insgesamt) mit den verschiedenen Veränderungen an den Abschnitten des Femurs (FKR: Femurkopf rechts, FKL: Femurkopf links) in den mikroradiographischen Aufnahmen. Die rechte Seite ist die Kontrollseite, die linke die operierte Seite



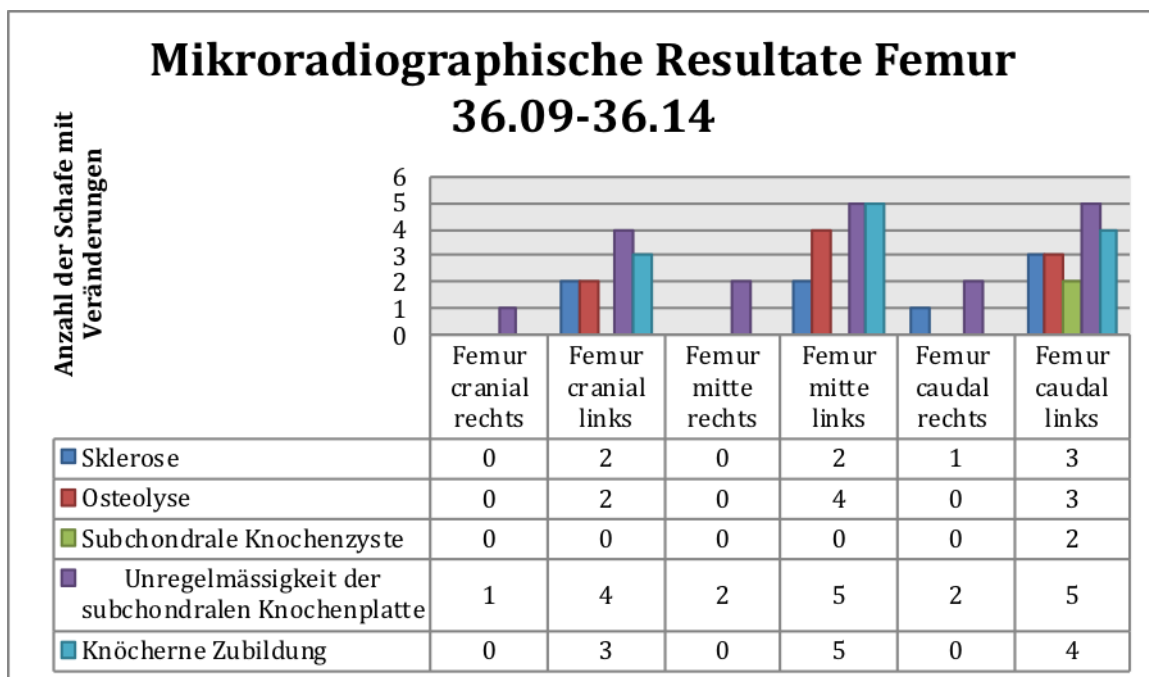
Tab. 5.6: Zusammenfassung der Ausprägung von mikroradiographischen Veränderungen (Pilotstudie, n=5 Schafe). Score 0=keine, 1=mild, 2=moderat, 3=schwerwiegend. Die Addition der Scores der 3 Sektoren pro Azetabulum bzw. Femur und Schaf (n=5) ergeben eine maximale Gesamtpunktzahl von 45 pro Bereich und Veränderung. Die rechte Seite ist die Kontrollseite, die linke die operierte Seite. Die linke Seite hat deutlich höhere Werte als die rechte.

5.3.2 Hauptstudie (n=5 Schafe, 36.09-36.14)

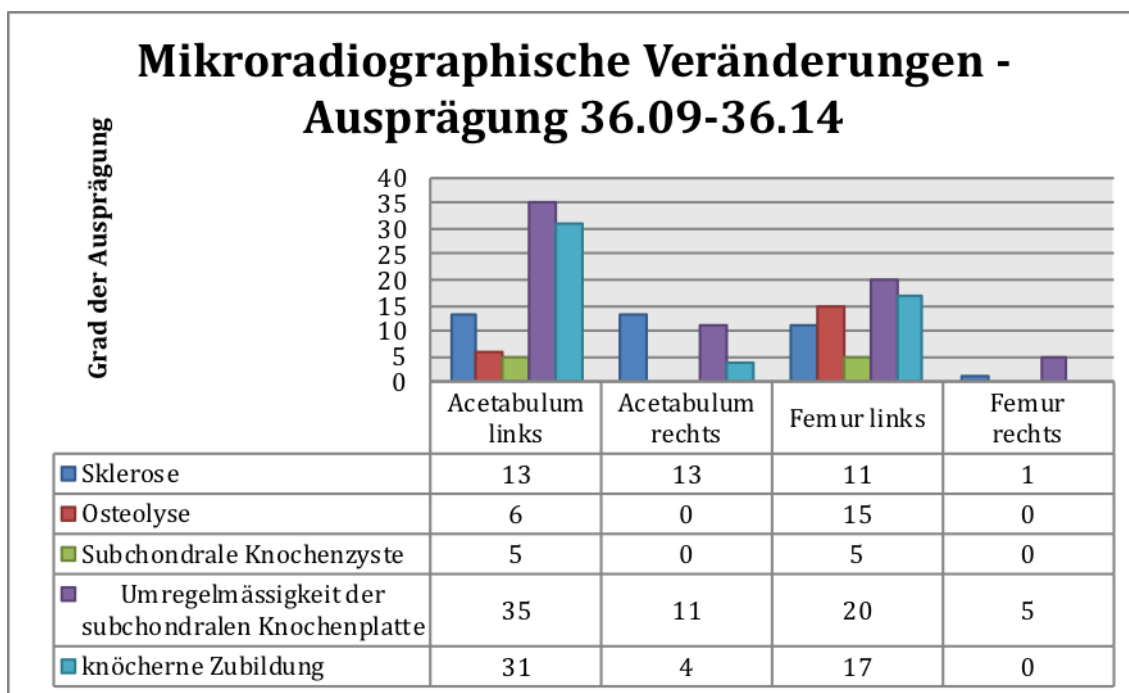
Eine qualitative Bewertungsskala für die Auswertung der Mikroradiographien der Dickschnitte wurde erstellt und es wurde nach dem vier-Augen Prinzip bewertet (Siehe Anhang Tab. 9.16). Die Anzahl der Schafe mit Veränderungen am Azetabulum (Tab. 5.7) und am Femur (Tab. 5.8) wurden zusammengefasst. Am Azetabulum der Kontrollseite konnten Sklerosen, knöchernerne Zubildungen und Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte gefunden werden (Abb. 5.6). Auf der operierten Seite waren diese Veränderungen häufiger zu sehen und zusätzlich noch Osteolysen und Zysten (Abb. 5.6) zu finden (Tab. 5.7). Nur wenige Schafe hatten am rechten Femur Unregelmässigkeiten der Knochenplatte und nur ein Schaf (36.11) eine Sklerose. Wesentlich mehr Schafe zeigten auf der operierten (linken) Seite Veränderungen sowie zusätzlich Knochenzysten, Osteolysen und knöchernerne Zubildungen (Tab. 5.8), die auch noch stärker ausgeprägt waren als auf der Gegenseite. Das Azetabulum war immer stärker betroffen als das Femur (Tab. 5.9, siehe Anhang Tab. 9.16).



Tab. 5.7: Übersicht über die Anzahl der Schafe der Hauptstudie (n=5 Schafe) mit Veränderungen an drei Sektoren beider Azetabula (AC A bis C rechts bzw. links). Auswertung der mikroradiographischen Aufnahmen. Die rechte Seite ist die Kontrollseite, die linke die operierte Seite. Der Unterschied zwischen rechts und links ist deutlich sichtbar



Tab. 5.8: Übersicht über die Anzahl der Schafe der Hauptstudie (n=5 Schafe) mit Veränderungen an drei Sektoren beider Femora (Femur cranial, mitte, caudal, rechts bzw. links). Auswertung der mikroradiographischen Aufnahmen. Die rechte Seite ist die Kontrollseite, die linke die operierte Seite. Der Unterschied zwischen rechts und links ist deutlich sichtbar



Tab. 5.9: Auswertung der Mikroradiographien: Zusammenfassung. Score 0=keine, 1=milde, 2=moderate, 3=schwerwiegende Veränderungen. Das Addieren der Scores für jeweils 3 Sektoren pro Acetabulum bzw. Femur und Schaf (n=5 Schafe) ergeben eine maximale Gesamtpunktzahl von 45 pro Bereich und Veränderung. Die rechte Seite ist die Kontrollseite, die linke die operierte Seite. Der Unterschied zwischen rechts und links ist deutlich sichtbar



Abb. 5.6: Mikroradiographische Abbildungen von Schaf 36.14 (korrigiert nach 70 Tagen). Abgebildet sind das linke Acetabulum (1-3) und der linke Femur (4). Nr. 1 zeigt Sklerose (Verdichtung der subchondralen Knochenplatte), Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte und knöcherne Zubildung. Nr. 2 zeigt Sklerose, Osteolyse, Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte und knöcherne Zubildung. Nr. 3 zeigt eine subchondrale Knochenzyste mit Osteolyse, Sklerose, Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte und knöcherne Zubildung. Nr. 4 zeigt geringgradige Sklerose, Unregelmässigkeiten der subchondralen Knochenplatte und knöcherne Zubildungen

5.4 Resultate der Röntgenbilder der Hauptstudie (Tier 36.09-36.14)

Bei allen Schafen wurde zur Stabilisierung der Femurosteotomie eine Hakenplatte mit fünf Schrauben implantiert. Die Reposition der beiden Osteotomieenden variierte bei den Schafen zwischen einer Deckung von 70-100 %. Zubildungen am Femurhals waren bei keinem der zehn Schafe zu erkennen. Bei allen Schafen konnte nach der 2. OP eine deutliche Kallusbildung beobachtet werden. Bei einem Schaf (36.14) war die Osteotomie

deutlich zu weit proximal (Femurkopf wurde zum Teil mit durchgesägt). Zum Zeitpunkt der Schlachtung war der Femurkopf daher um etwa 20 % kleiner als der physiologische Femurkopf des Schafes vor der FAI-Induktion. Ein Schaf (36.12) zeigte ein kleines Fragment medial der Osteotomiestelle, dass vermutlich durch die Lockerung einer proximalen Schraube herausgetrennt wurde. Dieses Fragment war zum Zeitpunkt der Schlachtung mit Kallus umgeben. Ein weiteres Schaf (36.10) wurde wegen Schmerzen, Krepitation und verminderten Belastung am 9. Tag post OP nochmals geröntgt. Die Reposition hatte sich von 80% am OP-Tag auf 70% am 9. Tag post-OP verschlechtert, da sich die distalen Schrauben gelockert hatten. Dieses Tier wurde am 10. Tag nach der ersten OP nochmal operiert. Dabei wurden die lockeren Schrauben ausgetauscht und die Osteotomieenden wieder besser repositioniert, sodass die Reposition wieder bei 80% lag. Ein Schaf (36.12) zeigte nach der zweiten OP an der plattenfernen Corticalis auf Höhe der ersten distalen Schraube einen ca. 0.5x1 cm grossen Knochensplitter.

In den ventrodorsalen Röntgenaufnahmen wurde der Alphawinkel gemessen um den Abstand zwischen Femurkopf und -hals zu messen. Der normale Winkel liegt zwischen 80° und 95° beim Schaf. Der Winkel vergrösserte sich bei allen Schafen nach der ersten OP (Induktion des FAI's) um durchschnittlich 5.7 Grad. Nach der zweiten OP (Camkorrektur) verkleinerte sich der Alphawinkel bei allen Schafen (Tab. 5.10) um durchschnittlich 5.6° je nachdem, wie viel am Femurhals korrigiert wurde.

Schaf-nummer	Prä-OP 1. OP rechts	Prä-OP 1. OP links	Post-OP 1.OP links	Prä-OP 2. OP links	Post-OP 2. OP links	Post-Sac links
36.09	92.0°	92.9°	94.0°	92.4°	88.3°	89.9°
36.10	93.6°	92.9°	94.4°	94.6°	89.6°	90.8°
36.11	84.4°	83.8°	96.2°	95.9°	90.2°	90.8°
36.12	90.0°	87.0°	94.3°	94.0°	84.5°	85.1°
36.14	91.6°	91.8°	99.1°	99.7°	95.6°	94.8°

Tab. 5.10: Alphawinkel der Schafe 36.09-36.14 vor und nach der Erst- bzw. Zweit-OP

5.5 Resultate der Magnetresonanztomographie der Hauptstudie (Tier 36.09-36.14)

Es wurden jeweils periphere und zentrale Regionen der zwölf azetabulären und femoralen Uhrzeitpositionen des artikulären Knorpels genutzt, um Messungen (insgesamt 24 Messungen) mit Hilfe des speziell entwickelten Programms (Gyrotools, Zürich, Schweiz) durchzuführen. Dabei wurde in diesen Bereichen sowohl der dGEMRIC-Index als auch die T2-Zeit (Rückgang der Transversalmagnetisierung nach Hochfrequenzimpuls)

gemessen. Die T2-Zeiten variieren je nach Gewebe, Wasser kann z.B. die Transversalmagnetisierung relativ lang aufrechterhalten. Je höher der dGEMRIC-Index ist, desto besser ist der Knorpel. Mit den dGEMRIC- und T2-Messzahlen der operierten Seite (linkes Hüftgelenk) wurde mit den Messzahlen der Kontrollseite (rechtes Hüftgelenk) anschliessend ein Signifikanztest durchgeführt (als statistisch signifikant angesehen wurden Werte mit $p < 0.05$). Die dGEMRIC-Indexe der operierten und der nicht operierten Hüftgelenke zeigten sich in der Gruppe aller Azetabula und Femora zusammen so wie in allen Azetabula bzw. in allen Femora als statistisch signifikant unterschiedlich. Die dGEMRIC-Werte waren in den nicht-operierten Hüftgelenken signifikant höher als bei den korrigierten Hüftgelenken. Die T2-Zeiten zeigten hier keine statistische Signifikanz (Tab. 5.11). In der Unterteilung der Azetabula aller fünf Schafe in Ac A (7-9 Uhr), B (12-2 Uhr) und C (4-6 Uhr), sowie der Femora in Femur C (cranial), Femur B (Mitte) und Femur C (caudal) zeigten sich die dGEMRIC Werte und die T2-Zeiten der operierten und der nicht operierten Seite als statistisch nicht signifikant (Tab. 5.12).

Region	Gruppe	dGEMRIC Index (ms)	T2-Zeit (ms)	P-Wert (dGEMRIC)	P-Wert (T2)
Acetabulär and Femoral	Kein FAI	399 ± 145	50 ± 23	0.001	0.823
	FAI und Korrektur	359 ± 99	50 ± 24		
Acetabulär	Kein FAI	411 ± 151	49 ± 21	0.04	0.196
	FAI und Korrektur	371 ± 110	45 ± 19		
Femoral	Kein FAI	391 ± 141	48 ± 23	0.017	0.053
	FAI und Korrektur	351 ± 91	55 ± 29		

Tab. 5.11: Überblick über die dGEMRIC-Messzahlen und die T2-Zeiten bei fünf Schafen nach dem Sacrifice. Verglichen werden die rechte Seite ohne FAI-Induktion und die linke Seite mit FAI-Induktion und Camkorrektur. $p < 0.05$ wird als statistisch signifikant angesehen. Die dGEMRIC-Indexe erwiesen sich als statistisch signifikant unterschiedlich, wobei die T2-Zeiten der operierten mit der nicht-operierten Seite keine Unterschiede aufwiesen

Region	Gruppe	dGEMRIC Index (ms)	T2-Zeit (ms)	P-Wert (dGEMRIC)	P-Wert (T2)
A azetabulär	Kein FAI	411 ± 158	50 ± 20	0.103	0.523
	FAI und Korrektur	353 ± 103	47 ± 18		
B azetabulär	Kein FAI	429 ± 168	42 ± 21	0.487	0.806
	FAI und Korrektur	400 ± 136	43 ± 20		
C azetabulär	Kein FAI	381 ± 120	58 ± 26	0.638	0.201
	FAI und Korrektur	363 ± 68	46 ± 18		
A femoral	Kein FAI	380 ± 158	46 ± 21	0.659	0.592
	FAI und Korrektur	364 ± 107	50 ± 31		
B femoral	Kein FAI	358 ± 82	50 ± 20	0.396	0.943
	FAI und Korrektur	342 ± 66	50 ± 23		
C femoral	Kein FAI	433 ± 156	51 ± 31	0.094	0.467
	FAI und Korrektur	364 ± 107	57 ± 28		

Tab. 5.12: dGEMRIC-Messzahlen und T2-Zeiten in fünf Schafen nach der Schlachtung. Messungen wurden an verschiedenen Abschnitten des Azetabulums und Femurs durchgeführt. A = posteriosuperior (7-9 Uhr), B = cranial (12-2 Uhr), C = anteroinferior (4-6 Uhr). Verglichen wurde in diesen Abschnitten die linke Seite mit FAI und Camkorrektur und die rechte Seite ohne FAI. $P < 0.05$ wird als signifikant angesehen. Die dGEMRIC-Indexe wie auch die T2-Zeiten der operierten mit der nicht-operierten Seite zeigten hier in den einzelnen Abschnitten des Femurs bzw. des Azetabulums keine statistisch signifikanten Unterschiede

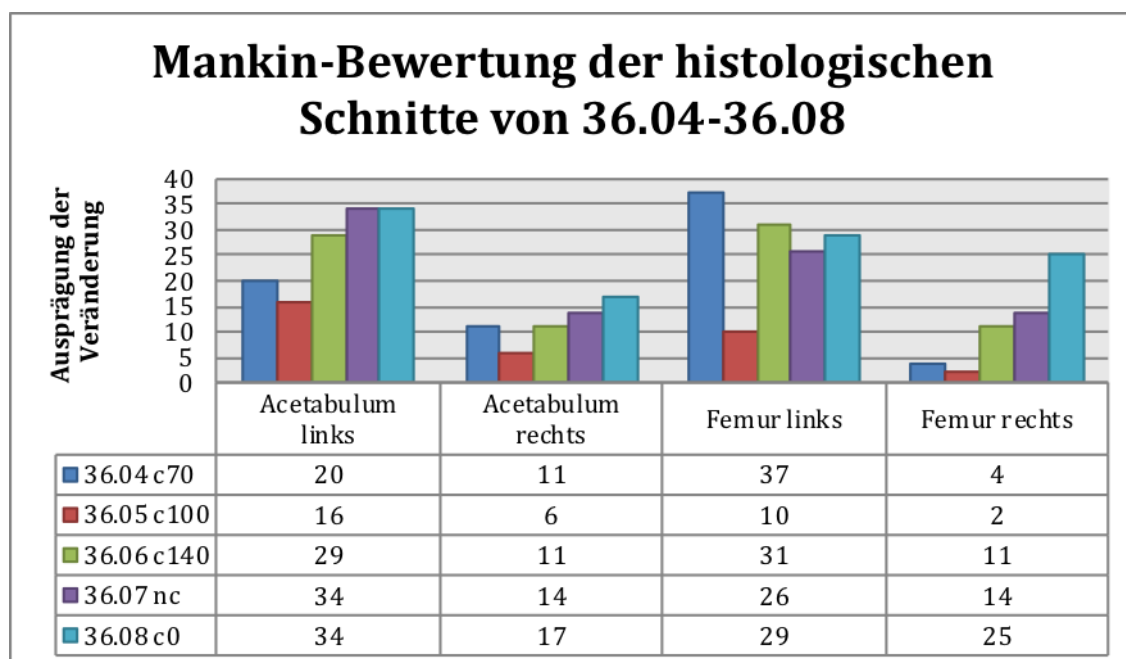
5.6 Histologische Ergebnisse

5.6.1 Resultate der fünf Schafe der Pilotstudie (Schaf 36.04-36.08)

Die histologischen Dickschnitte wurden von zwei Personen (Projektleiterin und Doktorandin) mit Hilfe des modifizierten Mankin-Scores [109] (siehe Anhang Tab. 9.1) ausgewertet. Zusätzlich wurden noch die Bewertungssysteme nach Little [110] (siehe Anhang Tab. 9.2) und ICRS [80] (siehe Anhang Tab. 9.3) verwendet.

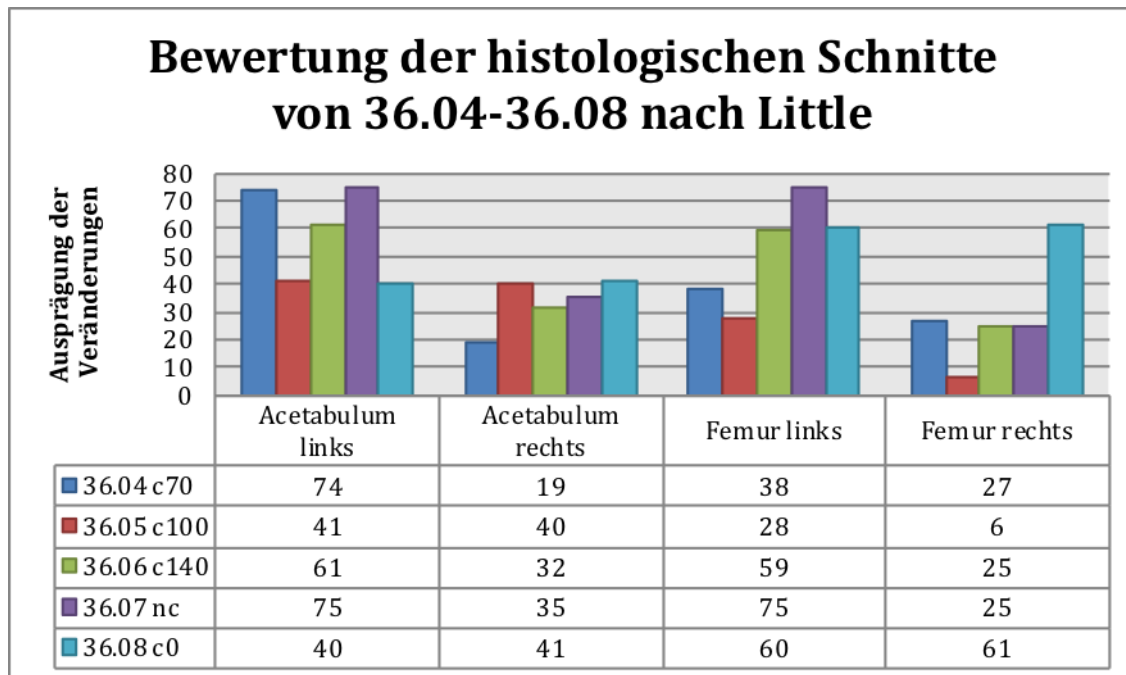
Nach dem modifizierten Mankin-Bewertungssystem zeigen die Schafe 36.07 (ohne Camkorrektur) und 36.08 (innerhalb der FAI-Induktions-OP korrigiert) am linken Azetabulum die stärksten Veränderungen, danach folgen das Schaf mit Camkorrektur nach 140 Tagen, nach 70 Tagen und nach 100 Tagen. Der Femur links zeigte die stärksten Veränderungen bei Schaf 36.04 mit Camkorrektur nach 70 Tagen, gefolgt von den Schafen mit Camkorrektur nach 140 Tagen, innerhalb der FAI-Induktions-OP, ohne Camkorrektur und Camkorrektur nach 100 Tagen. Schaf 36.08 mit Camkorrektur innerhalb der FAI-Induktions-OP zeigt die stärksten Veränderungen am Azetabulum rechts und Femur rechts. Die anderen vier Schafe zeigen nur geringe Veränderungen an

der Kontrollseite. Im Gesamten zeigt das Schaf mit Camkorrektur nach 100 Tagen (36.05) eindeutig am wenigsten Veränderungen auf der operierten und der Kontrollseite (Tab. 5.13) (siehe Anhang Tab. 9.17).



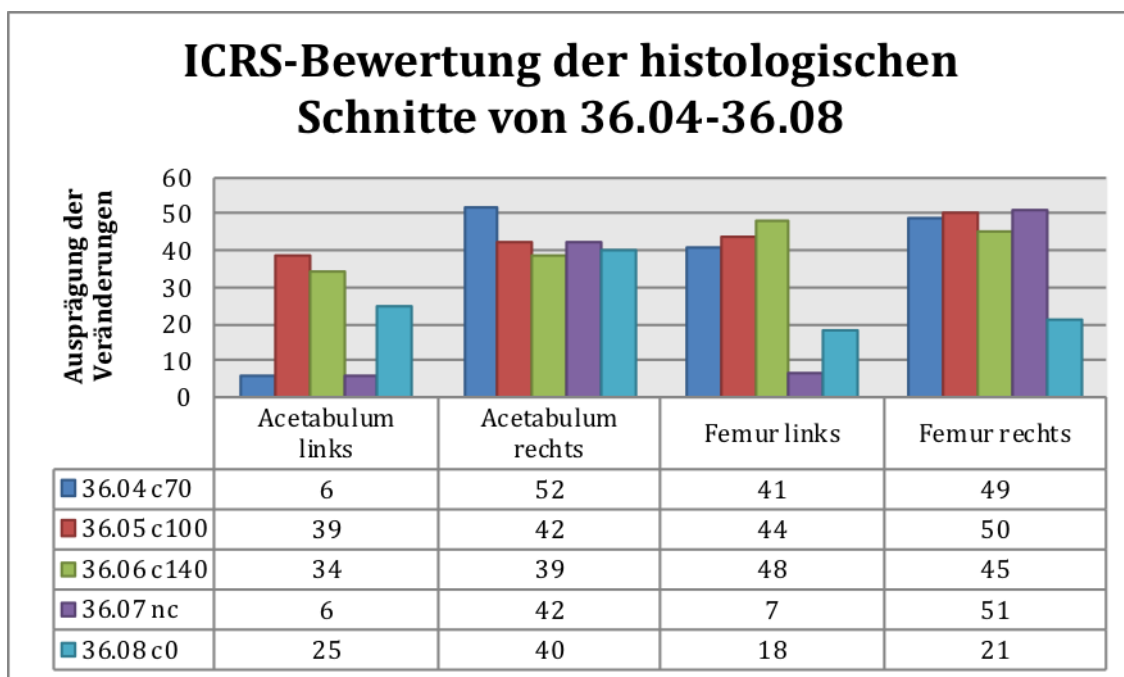
Tab. 5.13: Bewertung der histologischen Schnitte mit der modifizierten Bewertungsskala nach Mankin (Schafe der Pilotstudie, n=5). Die jeweils drei Schnitte (Azetabulum links: Azetabulum links A, Azetabulum links B, Azetabulum links C, Azetabulum rechts: Azetabulum rechts A, Azetabulum rechts B, Azetabulum rechts C, Femur links: Femur links cranial, Femur links Mitte, Femur links caudal, Femur rechts: Femur rechts cranial, Femur rechts Mitte, Femur rechts caudal) der vier Abschnitte (Azetabulum links, Azetabulum rechts, Femur links, Femur rechts) wurden zusammengefasst. Je höher die Punktzahl, desto mehr pathologische Veränderungen sind vorhanden. Die maximale Punktzahl wäre 42. Die linke Seite ist die operierte Seite, die rechte Seite die Kontrollseite. (c70 = Korrektur nach 70 Tagen, C100 = Korrektur nach 100 Tagen, c140 = Korrektur nach 140 Tagen, nc = nicht korrigiert, c0= am selben Tag wie Impingementauslösung auch korrigiert)

Die Auswertung der histologischen Schnitte mit dem Bewertungssystem nach Little ergaben am linken Azetabulum die stärksten Veränderungen bei den Schafen mit Camkorrektur nach 70 Tagen (36.04) und ohne Camkorrektur (36.07). Diese wurden gefolgt vom Schaf 36.06 (Camkorrektur nach 140 Tagen), 36.05 (Camkorrektur nach 100 Tagen) und 36.08 (Camkorrektur innerhalb der FAI-Induktions-OP). Der linke Femur wies die stärksten Knorpelveränderungen bei Schaf 36.07 (ohne Camkorrektur) auf. Auffällig am Femur rechts waren die starken Veränderungen bei Schaf 36.08 mit Camkorrektur innerhalb der FAI-Induktions-OP (Tab. 5.14) (siehe Anhang Tab. 9.18).



Tab. 5.14: Bewertung der histologischen Schnitte mit der modifizierten Bewertungsskala nach Little (Schafe der Pilotstudie, n=5). Die jeweils drei Schnitte der Azetabula, so wie der Femora der jeweiligen Seite (operiert=links, Kontrollseite=rechts) wurden zusammengefasst. Je höher die Punktzahl, desto mehr pathologische Veränderungen sind vorhanden. Die maximale Punktzahl wäre 75. Die operierte Seite weist wesentlich mehr Knorpelschäden auf als die Kontrollseite, wobei mehr Knorpelschäden auf Seite des Azetabulums zu finden sind (c70 = Korrektur nach 70 Tagen, C100 = Korrektur nach 100 Tagen, c140 = Korrektur nach 140 Tagen, nc = nicht korrigiert, c0= am selben Tag wie Impingementauslösung auch korrigiert)

Anschliessend wurden die histologischen Dickschnitte nach der Bewertungsskala ICRS [80] ausgewertet. Je mehr Punkte gezählt werden, desto weniger Veränderungen waren sichtbar. Es zeigten sich starke Veränderungen am linken Azetabulum bei Korrektur nach 70 Tagen (36.04) sowie beim linken Azetabulum ohne Camkorrektur (36.07). Moderate Veränderungen sind bei den restlichen Schafen zu finden. Der linke Femur zeigt sehr starke Veränderungen bei Schaf 36.07 ohne Camkorrektur und 36.08 mit Camkorrektur innerhalb der FAI-Induktions-OP. Die restlichen drei Schafe zeigen moderate bis geringe Veränderungen am linken Femur. Das rechte Azetabulum zeigte moderate Veränderungen bei Schaf 36.06 mit Camkorrektur nach 140 Tagen. Die restlichen vier Schafe zeigen am rechten Azetabulum nur geringe Veränderungen. Der rechte Femur war bei Schaf 36.08 mit Camkorrektur während der FAI-Induktions-OP stark verändert, bei den restlichen vier Schafen zeigte dieser hier nur eine geringe Veränderung (Tab. 5.15) (siehe Anhang Tab. 9.19).



Tab. 5.15: Ergebnisse der Auswertung der histologischen Schnitte mit der Bewertungsskala nach ICRS (Schafe 36.04- 36.08). Die drei Schnitte der Azetabula, so wie der Femora wurden zusammengefasst. Maximale Punktzahl wäre 54. Je mehr Punkte desto weniger Veränderungen sind vorhanden. Die meisten Knorpelschäden sind auf der operierten Seite (links) zu finden, wobei am Azetabulum noch deutlich mehr Knorpelschäden auftreten im Vergleich zum Femur

5.6.2 Untersuchung der histologischen Schnitte der fünf Schafe der Hauptstudie (Schafe 36.09-36.14)

Die histologischen Dickschnitte wurden von mindestens zwei Personen mit Hilfe des modifizierten Mankin-Scores [109] ausgewertet. Die verschiedenen Sektoren wurden weiter unterteilt. Die Azetabula jeweils in zentral und peripher, Femur cranial in cranial ein, zwei, drei, vier, Femur Mitte in Mitte zentral und peripher, Femur caudal in caudal acht, neun, zehn und elf.

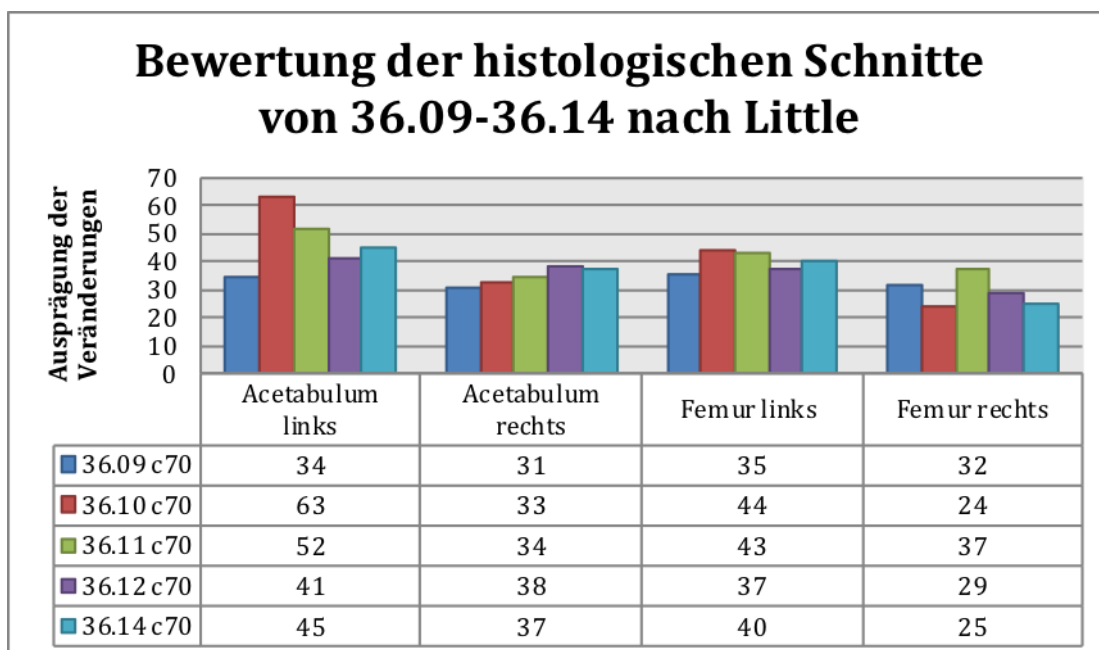
Es wurde hier mit Hilfe von einem statistischen Programm (Winstat für Microsoft Excel, Version 2012.1.0.96) der Mittelwert, die Standardabweichung so wie Minimum und Maximum der Sektoren des Azetabulums (siehe Anhang Tab. 9.20 und Tab. 9.21) und Femurs (siehe Anhang Tab. Tab. 9.22 und Tab. 9.23) der linken und der rechten Seite berechnet. Die meisten Veränderungen auf Seiten des Azetabulums sind an der operierten Hüfte im Sektor C zu finden (siehe Anhang Tab. 9.21), auf der nicht operierten Seite im Sektor A (siehe Anhang Tab. 9.20), auf Seiten des Femurs der operierten und nicht operierten Hüfte im caudalen Bereich (siehe Anhang Tab. 9.23 und Tab. 9.22).

Der Mankin-Score in der Gruppe ohne FAI (Kontrollgruppe, rechte Hüfte) zeigt signifikant weniger Knorpelveränderungen als die Gruppe mit induziertem FAI und Camkorrektur (linke Hüfte) ($p < 0.001$) (Tab 5.16).

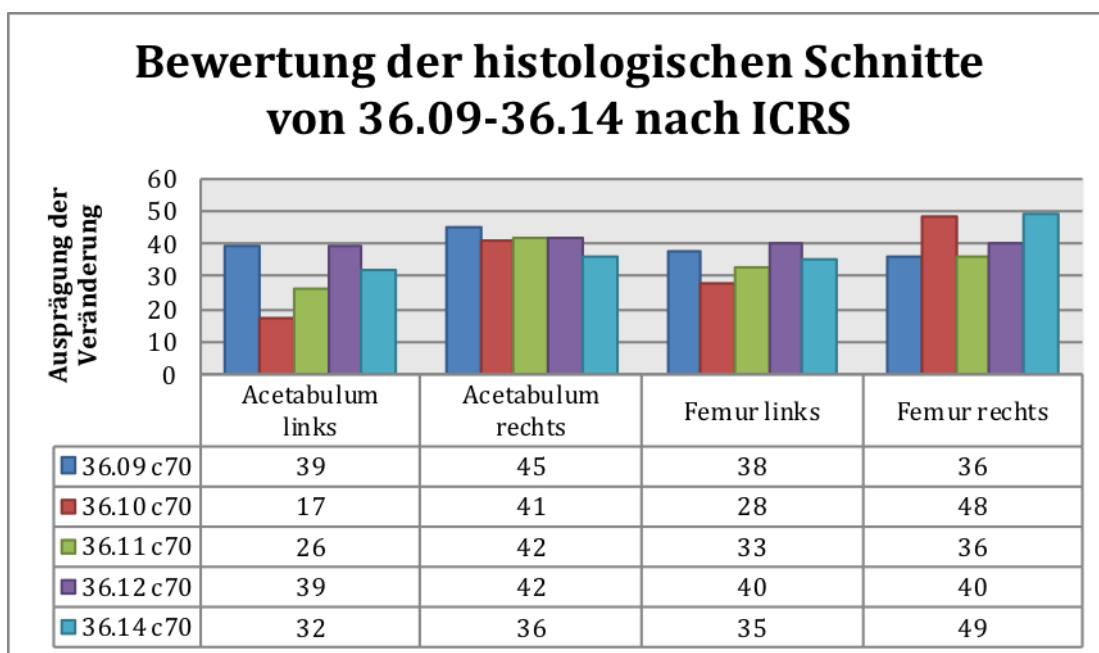
Region	Gruppe	Mankinscore	P-Wert
Azetabulum gebündelt (A,B,C; 30 Schnitte)	Kein FAI	1 ± 1 (0-4)	<0.001
	FAI und Korrektur	8 ± 4 (1-14)	
Femur gebündelt (50 Schnitte)	Kein FAI	1 ± 1 (0-2)	<0.001
	FAI und Korrektur	5 ± 4 (0-14)	
A (7-9 Uhr) acetabulär kombinierte ROI	Kein FAI	2 ± 1 (0-4)	<0.001
	FAI und Korrektur	8 ± 4 (2-14)	
B (12-2 Uhr) acetabulär kombinierte ROI	Kein FAI	1 ± 1 (0-2)	<0.001
	FAI und Korrektur	8 ± 5 (1-14)	
C (4-6 Uhr) acetabulär kombinierte ROI	Kein FAI	2 ± 1 (0-3)	<0.001
	FAI und Korrektur	8 ± 4 (2-14)	
Anterior (1-4 Uhr) femoral kombinierte ROI	Kein FAI	1 ± 1 (0-2)	0.007
	FAI und Korrektur	4 ± 3 (0-14)	
Posterior (8-11 Uhr) femoral kombinierte ROI	No FAI	1 ± 1(0-2)	<0.001
	FAI and Correction	6 ± 3 (1-12)	
Superior (12 Uhr) femoral kombinierte ROI	Kein FAI	1 ± 1 (0-2)	<0.001
	FAI und Korrektur	7 ± 4 (0-12)	

Tab. 5.16: Kombierter Mankin-Score (periphere und zentrale Regionen) von Azetabula und Femora der fünf Schafe (36.09-36.14) in Schafhüften mit induziertem FAI und Camkorrektur (linkes Hüftgelenk) und in Hüften ohne FAI (rechtes Hüftgelenk). Ein p-Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen. Schafhüften ohne FAI zeigen signifikant weniger Knorpelveränderungen als Schafhüften mit induziertem FAI und Camkorrektur

Zusätzlich wurden noch Bewertungssysteme nach Little [110, 117] (Tab. 5.17, Anhang Tab. 9.26) und ICRS [80] (Tab. 5.18, Anhang Tab. 9.27) verwendet. Die Ergebnisse des Mankinscore konnten durch die Ergebnisse nach Little und ICRS bestätigt werden.



Tab. 5.17: Ausprägung der Veränderungen mit der Bewertungsskala nach Little. Bewertet wurden die histologischen Schnitte der fünf Schafe der Hauptstudie. Die drei Schnitte der Azetabula jeder Seite, so wie die drei Schnitte der Femora jeder Seite wurden zusammengefasst. Die maximale Gesamtpunktzahl wäre 75 Punkten. Je mehr Punkte erreicht werden, desto mehr Veränderungen gibt es. Die operierte (linke) Seite weist deutlich mehr Veränderungen auf als die (rechte) Kontrollseite, dabei gibt es mehr Veränderungen auf Seite des Azetabulums als auf Seiten des Femurs

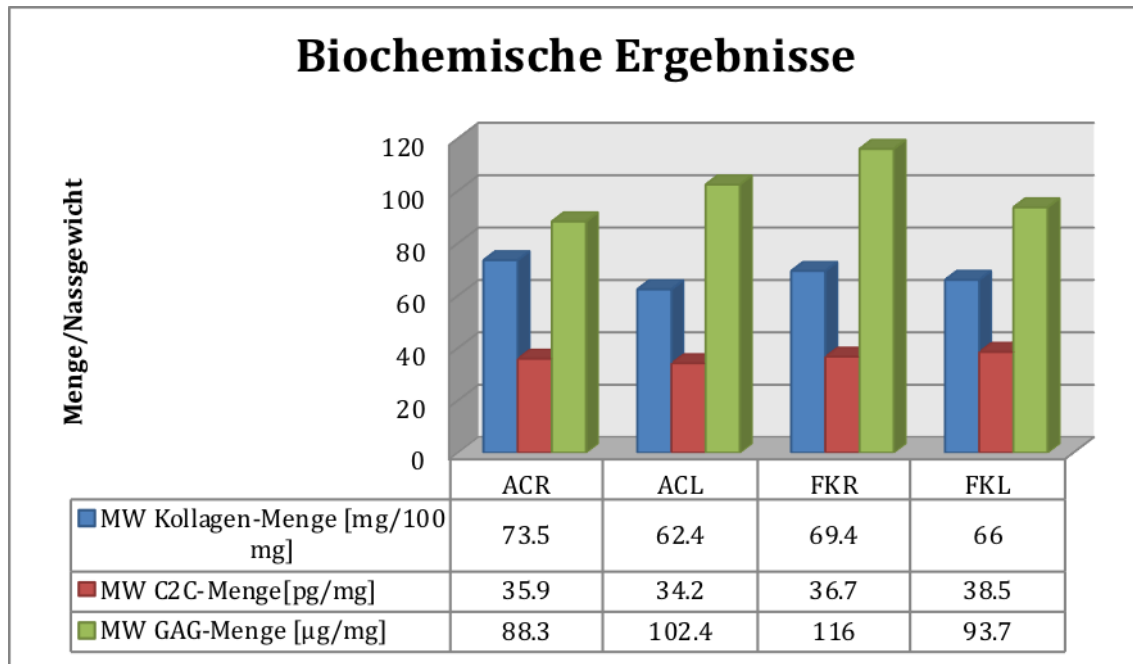


Tab. 5.18: Bewertungsskala nach ICRS der histologischen Schnitte der fünf Schafe der Hauptstudie. Die drei Schnitte der Azetabula der fünf Schafe, sowie die drei Schnitte der Femora wurden zusammengefasst. Maximale Punktzahl wäre 54. Je mehr Punkte desto weniger Veränderungen sind vorhanden. Die operierte Seite (links) weist deutlich mehr Veränderungen auf als die Kontrollseite (rechts), dabei gibt es mehr Veränderungen auf Seite des Azetabulums als auf Seiten des Femurs. (c70 = Korrektur der Cam-Deformität nach 70 Tagen)

5.7 Biochemische Resultate

Die Gesamt-Kollagen-Menge der Kontrollseite (ACR und FKR) ist höher als die Menge des Gesamt-Kollagens im Knorpel der operierten Seite (ACL und FKL). Die C2C-Menge

im Azetabulum ist auf der Kontrollseite (ACR) höher als auf der operierten Seite (ACL). Im Femurkopf ist die C2C-Menge auf der Kontrollseite (FKR) niedriger als auf der operierten Seite (FKL). Glykosaminoglykane sind im Azetabulum auf der Kontrollseite weniger enthalten als auf der operierten Seite und im Femurkopf sind auf der Kontrollseite mehr enthalten als auf der operierten Seite (Tab. 5.19, siehe Anhang Tab. 9.28). Allgemein gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der operierten Seite und der Kontrollseite (siehe Tab. 5.25).



Tab. 5.19 zeigt die biochemischen Ergebnisse. Mittelwerte von Kollagen, C2C und GAG im Knorpel des Azetabulum links (ACL= operierte Seite), Azetabulum rechts (ACR=Kontrollseite), Femurkopf links (FKL= operierte Seite) und Femurkopf rechts (FKR= Kontrollseite) im Vergleich. Die Kollagen-Menge im Azetabulum und Femur ist auf der Kontrollseite (rechts) höher als auf der operierten Seite (links). Die Menge der Kollagenabbauprodukte (C2C) ist wider Erwarten im Azetabulum auf der Kontrollseite höher als auf der operierten Seite, im Femur zeigte sich die erwartete erhöhte Menge an C2C auf der operierten Seite. GAG sind auf Seiten des Femurs auf der operierten Seite verringert, im Azetabulum zeigen sie sich wider Erwarten in einer kleineren Menge auf der Kontrollseite

5.8 Korrelation von dGEMRIC-/T2-Messzahlen und dem Mankinscore

Azetabuläre und femorale dGEMRIC-Messwerte (je höher der Wert desto besser ist der Knorpel) nehmen nach FAI-Induktion und Camkorrektur signifikant ab (411 ± 151 versus 371 ± 110 ; $p < 0.04$ beziehungsweise 391 ± 141 versus 351 ± 91 ; $p < 0.017$). Nur der femorale Mankin-score nimmt nach FAI-Induktion und Camkorrektur zu (4 ± 3 versus 7 ± 3 ; $p < 0.001$) (je höher der Wert, desto mehr Knorpeldefekte).

Die Messwerte insgesamt und regional korrelieren zwischen dGEMRIC-Messwerten und dem Mankin-Score (bis zu $R = -0.742$; $p < 0.007$) (Tab. 5.20, Tab. 5.21, Tab. 5.22). „R“ ist der Korrelationskoeffizient. Eine negative ($R < 0$) oder positive ($R > 0$) Korrelation besteht allerdings nur, wenn der ermittelte Korrelationskoeffizient signifikant ($p < 0.05$) ist.

Region (aller fünf Schafe mit FAI und ohne FAI)	dGEMRIC Korrelation mit dem Mankinscore
Alle AC Regionen kombiniert	$R = -0.235$; $p = 0.038$
AC periphere Regionen	$p > 0.05$
AC zentrale Regionen	$p > 0.05$
AC A kombiniert	$R = -0.432$; $p = 0.029$
AC B kombiniert	$p > 0.05$
AC C kombiniert	$p > 0.05$
AC A peripher	$R = -0,56$; $p = 0.046$
AC B peripher	$p > 0.05$
AC C peripher	$p > 0.05$
AC A zentral	$p > 0.05$
AC B zentral	$p > 0.05$
AC C zentral	$p > 0.05$

Tab. 5.20: Korrelation von dGEMRIC mit dem Mankin-Score im Azetabulum der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14). Werte aller Azetabula (mit FAI und ohne FAI) wurden zusammengefügt, Werte der Regionen (AC A [7-9 Uhr], AC B [12-2 Uhr], AC C [4-6 Uhr]) und in einer weiteren Messung die Werte der Regionen unterteilt in zentral und peripher wurden korreliert. R=Korrelationskoeffizient, der P-Wert gibt die Signifikanz der Korrelation an. Eine signifikante Korrelation aller Azetabula (Regionen kombiniert) mit dem Mankinscore ist hier vorhanden. Alle Azetabula im Bereich A kombiniert, sowie alle Azetabula im Bereich A peripher korrelieren ebenfalls mit dem Mankinscore. Die anderen Bereiche weisen keine signifikante Korrelation auf

Region (mit und ohne FAI-Induktion) zentrale und periphere ROI	dGEMRIC Korrelation mit dem Mankinscore
Alle Regionen kombiniert F	R = -0.173; p = 0.047
F cranial (1-4 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F caudal (8-11 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F mitte (12 Uhr) kombiniert	R = -0.377 p = 0.05
F (1 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (2 Uhr) kombinier	p > 0.05
F (3 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (4 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (8 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (9 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (10 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (11 Uhr) kombiniert	p > 0.05

Tab. 5.21: Korrelation vom Mankin-Score mit den dGEMRIC-Messzahlen des Femurs der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14). Werte von Hüften ohne FAI und Hüften mit FAI und Camkorrektur wurden zusammen gefügt. Die Regionen des Femurs wurden kombiniert (zentral und peripher). R=Korrelationskoeffizient, der P-Wert gibt die Signifikanz der Korrelation an. Eine signifikante Korrelation besteht zwischen dem Mankinscore aller Femora und dessen dGEMRIC-Wert. Ausserdem korrelieren signifikant der Mankinscore und dGEMRIC-Werte im Bereich des Femurkopf Mitte

Region (mit und ohne FAI-Induktion) zentrale ROI	dGEMRIC Korrelation mit dem Mankinscore
Alle Regionen zentral F	R = -0.197; p = 0.037
F cranial (1-4 Uhr) zentral	R = -0.306; p = 0.039
F caudal (8-11 Uhr) zentral	p > 0.05
F mitte (12 Uhr) zentral	p > 0.05
F (1 Uhr) zentral	p > 0.05
F (2 Uhr) zentral	p > 0.05
F (3 Uhr) zentral	p > 0.05
F (4 Uhr) zentral	p > 0.05
F (8 Uhr) zentral	p > 0.05
F (9 Uhr) zentral	p > 0.05
F (10 Uhr) zentral	p > 0.05
F (11 Uhr) zentral	p > 0.05

Tab. 5.22: Korrelation von dGEMRIC und Mankin-score des Femurs der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14). Messwerte von Hüften mit und ohne FAI wurden zusammengefügt. Die zentralen Regionen von Interesse wurden korreliert. Alle Regionen im zentralen Femur zusammengefügt ergeben eine signifikante Korrelation zwischen dem Mankinscore und den dGEMRIC-Werten, des Weiteren besteht eine signifikante Korrelation im zentralen Bereich der cranialen Femora

Es wurde keine Korrelation zwischen T2-Messwerten und dem Mankin-Score gefunden (Tab. 5.23, Tab. 5.24, Abb. 5.7).

Azetabulum A zentral ist die einzige Region mit einer signifikanten Korrelation von T2-Messungen mit dem Mankin-Score ($R=-0.573$; $p=0.042$) (Tab. 5.23).

Region (mit und ohne FAI-Induktion)	T2 Korrelation mit dem Mankinscore
Alle AC Regionen kombiniert	$P > 0.05$
AC A kombiniert	$p > 0.05$
AC B kombiniert	$p > 0.05$
AC C kombiniert	$p > 0.05$
AC A peripher	$p > 0.05$
AC B peripher	$p > 0.05$
AC C peripher	$p > 0.05$
AC A zentral	$R = -0.573$; $p = 0.042$
AC B zentral	$p > 0.05$
AC C zentral	$p > 0.05$

Tab. 5.23: Korrelation von T2-Werten und Mankin-Score der Azetabula der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14). Messwerte von Hüften mit und ohne FAI wurden zusammengefügt. R=Korrelationskoeffizient, der P-Wert gibt die Signifikanz der Korrelation an ($P<0.05$). Nur im zentralen Bereich der Azetabula A konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden

Region (mit und ohne FAI-Induktion)	T2 Korrelation mit dem Mankinscore
F cranial (1-4 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F caudal (8-11 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F mitte (12 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (1 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (2 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (3 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (4 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (8 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (9 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (10 Uhr) kombiniert	p > 0.05
F (11 Uhr) kombiniert	p > 0.05

Tab. 5.24: Korrelation von T2-Werten mit dem Mankin-Score der Femora der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14). Messwerte von Hüften mit und ohne FAI wurden zusammengefügt. R=Korrelationskoeffizient, der P-Wert gibt die Signifikanz der Korrelation an (P<0.05). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den T2-Werten und dem Mankinscore gefunden werden

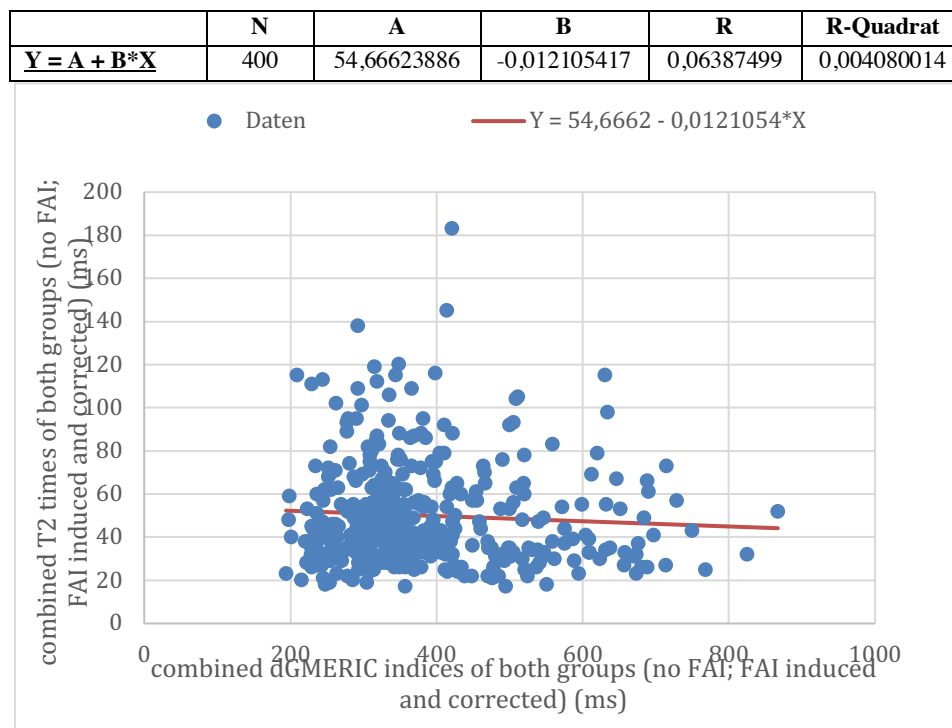


Abb. 5.7: Korrelation von dGEMRIC- Messzahlen und T2-Zeiten von beiden Gruppen (mit FAI und Camkorrektur und ohne FAI) entlang der Uhrzeitpositionen der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14). Es gibt keine signifikante Korrelation (p=0.101) (dargestellt durch die rote Linie)

5.9 Korrelation von dGEMRIC-Messzahlen mit Ergebnissen der biochemischen Untersuchung der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14)

Für die statistische Auswertung der biochemischen Ergebnisse wurden Mittelwerte je Schaf und Seite (die linke Seite ist die operierte Seite, die rechte die Kontrollseite) der Messwerte von Kollagenabbauprodukten (C2C), Glykosaminoglykanen (GAG) und Gesamtkollagen gebildet. Der Vergleich der Werte der operierten Hüfte (linke Hüfte) mit den Werten der Kontrollseite (rechte Hüfte) ergab keine statistische Signifikanz (Tab. 5.25).

Es gab keine allgemeine oder regionale Korrelation der biochemischen Werte mit den Mittelwerten der dGEMRIC-Messwerte (Tab. 5.26).

Biochemische Parameter	FAI /Korrektur	ohne FAI	P-Wert (MWU – Test)
Kollagen [mg/100 mg]	12,9 ± 2,5	14,3 ± 3,3	0,364
C2C [pg/mg]	7,3 ± 2,8	7,3 ± 1,7	0,825
GAG [µg/mg]	19,6 ± 8, 2	20,4 ± 7,7	0,879

Tab. 5.25: Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten der Knorpelabbauprodukte (C2C), Glykosaminoglykane (GAG) und Gesamtkollagene der operierten Seite (linke Seite) und dieser Messwerte der Kontrollseite (rechte Seite). Der p-Wert gibt die Signifikanz an. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden

Region (mit und ohne FAI)	Biochemie vs dGEMRIC: mean T1 vs mean C2C, mean T1 vs mean GAG; mean T2 vs mean C2C, mean T2 vs mean Kollagen
Gesamt AC, F (20 ROIs)	alle 4 keine Korrelation $p > 0.05$
AC (10 ROIs)	alle 4 keine Korrelation $p > 0.05$
F (10 ROIs)	alle 4 keine Korrelation $p > 0.05$
Gruppe ohne OP (10 ROIs)	alle 4 keine Korrelation $p > 0.05$
Gruppe mit FAI und Korrektur (10 ROIs)	alle 4 keine Korrelation $p > 0.05$

Tab. 5.26: Korrelation der biochemischen Knorpeluntersuchungen mit dGEMRIC-Werten der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14). Es wurden Mittelwerte der Kollagenabbauprodukte (C2C), Glykosaminoglykane (GAG) und Gesamtkollagen genommen und mit den Mittelwerten der verschiedenen dGEMRIC-Untersuchungen nach den Uhrzeiten korreliert. Es konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden

5.10 Korrelation von dGEMRIC- und T2-Messzahlen mit Ergebnissen der Makroskopie

Eine statistische Auswertung erfolgte zur Korrelation der makroskopischen Ergebnisse mit dGEMRIC-Sequenzen und T2-Messzahlen. Dazu wurden alle azetabulären und alle femoralen Regionen von den fünf Schafen der Hauptstudie (36.09-36.14) gemittelt und

mit den gemittelten dGEMRIC-Werten bzw. den gemittelten T2-Werten korreliert. Es wurden keine Korrelationen gefunden ($p > 0.05$) (Tab. 5.27).

Alle azetabuläre Regionen vereint	dGEMRIC Korrelation mit makroskopischem Berner Knorpel Bewertungssystem $p > 0.05$
Alle azetabulären Regionen vereint	Korrelation von T2-Sequenzen mit dem makroskopischen Knorpel-Bewertungssystem $p > 0.05$
Alle femoralen Regionen vereint	dGEMRIC Korrelation mit makroskopischem Berner Knorpel Bewertungssystem $p > 0.05$
Alle femoralen Regionen vereint	Korrelation von T2-Sequenzen mit dem makroskopischen Knorpel-Bewertungssystem $p > 0.05$

Tab. 5.27: Korrelation von dGEMRIC- und T2-Messzahlen der fünf Schafe der Hauptstudie (36.09-36.14) mit den makroskopischen Ergebnissen nach dem Berner Knorpel-Bewertungssystem. Es konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden

6 Diskussion

6.1 Ziel der Studie

In der Pilotstudie sollten optimale Zeitpunkte für eine Korrektur-OP nach der FAI Induktion gefunden werden. In der Hauptstudie dagegen wurden dGEMRIC MRT-Sequenzen mit den histologischen Befunden am Gelenkknorpel und den Ergebnissen der biochemischen Analyse von Knorpelproben verglichen.

Schon vorhergehende Studien [112, 114] konnten zeigen, dass es bei Schafen durch die Induktion eines FAIs zu chondrolabralen Schäden am Azetabulum und Femurkopf kommt. Diese Knorpel- und Labrumveränderungen zeigen eine Ähnlichkeit mit den Schäden, die beim Menschen mit FAI vom Cam-Typ zu finden sind [112]. Auch die hier durchgeführte Pilot- und Hauptstudie konnten typische chondrolabrale Veränderungen am Azetabulum und Femurkopf nach FAI-Induktion nachweisen.

Zusätzlich zu vorherigen Studien wurde hier eine Cam-Korrektur nach verschiedenen Zeiten (Pilotstudie: nach 70 Tagen, 100 Tagen, 140 Tagen, nicht korrigiert und direkt korrigiert; Hauptstudie: nach 70 Tagen) durchgeführt. Die nach der Lebensphase (140 Tage nach der letzten OP) gefahrenen dGEMRIC MRT-Sequenzen wurden zur Prüfung auf Nachweisbarkeit von Knorpeldegenerationen mit histologischen Ergebnissen und hier ebenfalls neu etablierten biochemische Untersuchung von ovinen Knorpelproben genutzt. Weiterhin konnten, durch die mikroradiographischen Bilder von histologischen Schnitten die Veränderungen des subchondralen Knochens ausgewertet werden und mit den sonstigen Ergebnissen verglichen werden.

6.2 Ergebnisse der Pilotstudie

Die Pilotstudie wurde hier durchgeführt, um den Zeitabstand zwischen der FAI-Induktion und der Cam-Korrektur zu ermitteln, in dem eine Korrektur-OP noch sinnvoll ist. Ausgewertet wurde dieser Teil der Studie histologisch und mikroradiographisch. Die Ergebnisse der Histologie zeigen deutliche Veränderungen des Knorpels auf der operierten Seite (linke Hintergliedmasse). Dabei sind die Veränderungen am Azetabulum stärker ausgeprägt als die am Femur, was auch den degenerativen Veränderungen beim humanen FAI entspricht. Der Sektor C weist nach dem Mankinscore und nach Little die stärksten degenerativen Knorpelveränderungen auf, nach ICRS sind mehr Veränderungen

im Sektor A als im Sektor C und B zu sehen. Die deutlichsten Veränderungen nach allen drei Bewertungssystemen (Mankin, Little, ICRS) sind bei dem Schaf ohne Camkorrektur zu sehen. Am Azetabulum ist hier ganz besonders Sektor A betroffen. Wider Erwarten schneidet das Schaf mit der Camkorrektur nach 70 Tagen ähnlich schlecht ab, wie das Schaf das nach 140 Tagen korrigiert wurde und deutlich schlechter als das Schaf mit Korrektur nach 100 Tagen (siehe Anhang Tab. 9.17, Tab. 9.18, Tab. 9.19). Dies könnte hier damit erklärt werden, dass sie unterschiedlich korrigiert wurden. Das Schaf mit der Camkorrektur nach 100 Tagen (36.12) wurde nach dem Alphawinkel auf den Röntgenbildern (Tab. 5.10) deutlich mehr korrigiert, als die Schafe mit Korrektur nach 70 Tagen (36.11) und nach 140 Tagen (36.14). Die Schafe mit Camkorrektur nach 70 Tagen und nach 100 Tagen weisen die meisten Knorpelveränderungen im Sektor A des Azetabulums auf. Bei den Schafen mit Korrektur nach 140 Tagen und mit sofortiger Korrektur sind eher Sektor C und B betroffen. Das Schaf mit Korrektur innerhalb der FAI-Induktion weist ebenfalls starke Veränderungen des Knorpels der operierten Seite auf. Auffällig sind noch die verhältnismässig starken Veränderungen, die auf der nicht operierten Seite (rechte Hintergliedmasse) dieses Schafes zu finden sind. Dies könnte hier z.B. mit einer deutlich höheren Belastung der rechten Gliedmasse auf Grund stärkerer Entlastung der operierten Gliedmasse erklärt werden oder auch mit einer systemischen Aktivierung der Entzündungskaskade. Dies wiederum würde für einen schmerzhafteren Eingriff und eine längere Entlastungszeit sprechen, was hier mit der sehr subjektiven Bewertung des Lahmheitsgrades nicht übereinstimmt (Tab. 9.7 und Tab. 9.8).

Nach der Mikroradiographie sind die meisten Veränderungen auf der operierten, azetabulären Seite zu finden (Tab. 9.15). Dabei sind ähnlich starke Veränderungen bei allen Schafen zu finden. Der Sektor B weist die am stärksten ausgeprägten Veränderungen auf gefolgt von Sektor C und Sektor A. Bei dem Schaf ohne Camkorrektur konnte ein Abschnitt des Azetabulums (Sektor C) auf Grund eines zu schmalen Ausschnittes des subchondralen Knochens nicht ausgewertet werden. Auf Seiten des linken Femurs haben wir hier die stärksten Veränderungen bei den Schafen die nach 100 Tagen, nach 70 Tagen und nach 140 Tagen korrigiert wurden. Die Schafe ohne Korrektur und mit sofortiger Korrektur weisen nur sehr kleine Veränderungen auf. Dies kann hier mit der längeren Überlebenszeit (140 Tage nach der letzten OP) der korrigierten Schafe zusammenhängen. Die Mikroradiographie könnte aber auch iatrogen verändert werden, wenn man die Offsetkorrektur macht. Dabei kommt es zu einer (bekannten)

vermehrten Sklerosierung des subchondralen Knochens am Azetabulum. Dies entsteht dadurch dass man hier nach der Offsetkorrektur weniger Kontaktfläche hat. Dazu kommt noch, dass die Mikroradiographie wahrscheinlich nicht die beste Möglichkeit ist, Degenerationen des Gelenkknorpels darzustellen. Die makroskopischen Untersuchungen zeigen hier deutliche Unterschiede zwischen nicht korrigiert und Camkorrektur.

Um eine Aussage über optimale Zeitabstände zwischen FAI-Induktion und Camkorrektur zu machen wurde in dieser Pilotstudie eine nicht ausreichende Anzahl an Schafen verwendet. Diese Aussage soll in einer folgenden Studie mit 50 Schafen möglich gemacht werden.

Nach einer vorhergehenden Schafstudie [112] wurden FAI-typische (und mit dem Menschen vergleichbare) Veränderungen vor allem im Sektor A (7-9 Uhr) des Azetabulums gefunden. Diese wurde als Impingementzone festgelegt. In der Pilotstudie war der Grad an Veränderungen abhängig vom Bewertungssystem und von der Art der Untersuchung. Veränderungen gab es in allen drei Sektoren. Die Abweichungen zwischen den Bewertungssystemen können hier mit der subjektiven Bewertungsweise erklärt werden. Diese könnte man noch mit einer grösseren Anzahl von Bewertenden optimieren. Die stärkeren Veränderungen in Sektor B und Sektor C als in Sektor A können hier mit der unterschiedlichen Lebensphase bzw. den verschiedenen Zeitpunkten der Korrektur-OP erklärt werden und dass im Vergleich zu allen vorherigen Studien überhaupt eine Korrektur-OP statt gefunden hat. Bei weiterem Fortschreiten der Osteoarthritis kommt es nach dem Sektor A zu verstärkten Veränderungen auch in den nicht vom Impingement betroffenen Bereichen. Auch hier sollten grössere Schafzahlen pro Gruppe eine eindeutigere Aussage ergeben.

MRT-Sequenzen wurden in der Pilotstudie vor allem zur Validierung eines Protokolls für die Hauptstudie gefahren und konnten hier nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

6.3 Ergebnisse der Hauptstudie

In der Hauptstudie erhielten alle Schafe die Cam-Korrektur nach 70 Tagen. Hier konnten makroskopische, mikroradiographische, biochemische und histologische Ergebnisse mit Ergebnissen der dGEMRIC- und T2-Sequenzen verglichen werden. Makroskopische, mikroradiographische und histologische Untersuchungen zeigten deutliche degenerative Knorpel-, und Labrumveränderungen auf der operierten Seite, so wie deutliche Veränderungen des subchondralen Knochens. Die rechte, nicht operierte Seite zeigt deutlich weniger Veränderungen, allerdings weist auch diese Seite keinen vollständig normalen Knorpel auf. Dabei konnte nicht geklärt werden ob es sich nicht um normale Veränderungen der Gelenke handelt im Sinne von einer lokalen unterschiedlichen Qualität des Knorpels. Der Knorpel könnte z.Bsp. In den belasteten Zonen weitaus besser sein als in den unbelasteten. Veränderungen an der Kontrollseite wurden auch schon in einer vorhergehenden Studie zur Etablierung des FAI im Schafmodell vorgefunden [112]. Die Gegenseite scheint aber immer noch die beste Kontrollgruppe, da es sich um das gleiche Individuum handelt mit exakt dem gleichen Gengut und dem selben Nachkontrollzeitraum.

6.3.1 Makroskopische Ergebnisse

Die Tabelle 5.1 zeigt, dass in unserer Hauptstudie am Azetabulum der operierten Seite die meisten Schäden durch mechanische Belastung des Labrums im Sektor A (7-9 Uhr) zu finden sind. Dort zeigten vier Schafe Labrumrisse und ein Schaf zeigte eine Ossifikation des Labrums. Im Sektor C (4-6 Uhr) zeigten drei Schafe ebenfalls Knorpelveränderungen. Neben Verfärbungen und Fibrillation des Labrums, zeigte ein Schaf in diesem Bereich sogar ein abwesendes Labrum. Sektor B (12-2 Uhr) präsentierte ein weitgehend normales Labrum (ein Schaf zeigte ein ossifiziertes Labrum). Das Labrum der Kontrollseite war in Sektor B und Sektor C normal, nur im Sektor A zeigten zwei Schafe eine Fibrillation und ein Schaf eine Separation des Labrums.

Knorpeldefekte waren ganz besonders an der operierten Hüfte zu finden. Dabei zeigten alle Schafe im Sektor A des Azetabulums Veränderungen. Es traten neben dem Teppichphänomen auch Furchen im Knorpel und Knorpelablösung auf. Das Teppichphänomen sind Aufrauungen und Knorpelabhebungen die im Frühstadium des Impingements zu finden sind. Im späteren Verlauf verschlimmern sich die Schäden und breiten sich aus. Im Sektor C war der Knorpel bei zwei Schafen normal. Ein Schaf zeigte

Verfärbung und Fibrillation des Knorpels und zwei Schafe zeigten einen frei gelegten subchondralen Knochen. Ähnlich war das Bild im Sektor C des linken Azetabulums (Tab. 5.2). Die Kontrollseite zeigte weitgehend einen normalen Knorpel obwohl auch Teppichphänomene und Verfärbungen des Knorpels auftraten (Tab. 5.2).

Der Femur zeigte auf der Kontrollseite bei allen Schafen einen weitgehend normalen Knorpel. Auf der linken Seite traten schwere Schäden wie Knorpelablösungen und freigelegter subchondraler Knochen ganz besonders im Bereich von 12 Uhr (Femur Mitte) und im Bereich von 8-11 Uhr (Femur caudal) auf (Tab. 5.3).

Die asphärische Kontur des Femurs als Ursache des Cam-Impingements führt bei Beugung und nach innen rotieren der Hüfte zu Reibung mit dem artikulären Knorpel des Azetabulums [32]. Diese Reibungskräfte können Ablösungen des azetabulären Knorpels von dem darunterliegenden subchondralen Knochen bewirken. Diese Ablösungen des Knorpels können sich durch Risse in der Oberfläche bemerkbar machen aber auch auf der Oberfläche des Knorpels nicht sichtbar sein [104]. Knorpelschäden kann man typischerweise im anterosuperioren Teil des Azetabulums finden. Nach Fortschreiten der Osteoarthritis kann es allerdings auch in den anderen Bereichen zu Knorpel- und Labrumschäden kommen.

6.3.2 Mikroradiographische Ergebnisse

In der Mikroradiographie zeigen sich Veränderungen des subchondralen Knochens, die mit fortschreitender Osteoarthritis im Zusammenhang stehen. In allen fünf Schafen der Hauptstudie gab es Veränderungen der subchondralen Knochenplatte. Hauptsächlich waren die Veränderungen auf der operierten Seite zu finden, vereinzelte Veränderungen gab es jedoch auch auf der nicht operierten Seite. Dabei treten hier ganz besonders Unregelmässigkeiten der Knochenplatte auf, aber auch knöcherne Zubildungen und Sklerose sind stark ausgeprägt. Osteolyse und Zysten waren nur vereinzelt zu finden (siehe Anhang Tab. 9.16). Das Azetabulum der operierten Seite war hier stärker betroffen als der Femur der operierten Seite. Am Azetabulum häuften sich die Veränderungen im Sektor C und B gefolgt von Sektor A. Am Femur war vor allem der Femurkopf im anterioren/cranialen Bereich betroffen. Der Sektor A des Azetabulums wird als Impingement Zone angesehen und weist neben den typische Veränderungen des Impingements, auch für Osteoarthritis typische Veränderungen des subchondralen Knochens [79] auf. Die starke Reaktion des subchondralen Knochens des der Impingement-Zone gegenüber liegenden Sektors C, sind hier mit grosser

Wahrscheinlichkeit Nebeneffekte des Impingements im Rahmen der fortschreitenden Arthrose. Durch die Verengung des Gelenkspaltes und durch das Andocken des Übergangs von Femurkopf zu Femurhals mit dem Pfannenrand kommt es gegenüber der Impingementstelle zu Subluxationsstellungen des Kopfes – ähnlich wie es auch beim Menschen beschrieben wurde [118].

6.3.3 Histologische Ergebnisse

Die statistische Analyse des Mankinscore zeigten die meisten Veränderungen an der operierten Hüfte im Abschnitt A (7-9 Uhr) peripher (Mittelwert 9.2) am Azetabulum und im Abschnitt C (4-6 Uhr) zentral (Mittelwert 10.6) am Azetabulum (siehe Anhang Tab. 9.21). An der nicht operierten Hüfte zeigten sich Veränderungen vor allem im Abschnitt A zentral (Mittelwert 6.4) und peripher (Mittelwert 9.2) am Azetabulum (siehe Anhang Tab. 9.20). Auf das gesamte Azetabulum (peripher und zentral) bezogen ergaben sich die stärksten degenerativen Knorpelveränderungen im Bereich C (Mittelwert 9.3) der operierten Hüfte (siehe Anhang Tab. 9.25) und im Bereich A (Mittelwert 7.8) der nicht operierten Hüfte (siehe Anhang Tab. 9.24). Diese Ergebnisse konnten auch mit der Bewertungsskala nach Little (siehe Anhang Tab. 9.26) [110] und ICRS (siehe Anhang Tab. 9.27) [80] bestätigt werden. Die grossen Unterschiede im Mankinscore der operierten Hüfte im Vergleich mit der Kontrollseite zeigen hier, dass durch die Varisation des Femurs Osteoarthrose erzeugt werden konnte. Allerdings kam es durch die Veränderungen und Überbelastung der Kontrollseite auch auf dieser Seite zu Knorpelschäden. Im Abschnitt A konnten ganz besonders labrumnahe (periphere) Veränderungen gefunden werden. Diese befinden sich damit in der so genannten Impingement-Zone im Frühstadium. Die ebenfalls relativ starken Veränderungen im Bereich C und B könnten hier mit einem Mechanismus von sich ausbreitender Osteoarthrose erklärt werden. Die Impingement Zone (Zone A, 7-9 Uhr) zeigt nach Auslösen eines FAIs erste degenerative Veränderungen. Mit dem Fortschritt der Osteoarthrose und durch die Korrektur-OP, die Belastung auf die Impingement-Zone aufheben soll, zeigen sich degenerative Veränderungen auch in den anderen Bereichen des Acetabulums. Eine Sezernierung von knorpelschädigenden Substanzen durch die Chondrozyten auch in anderen Bereichen kann hier vermutet werden.

Am Femurkopf zeigten sich die meisten degenerativen Knorpelveränderungen (nach Mankin, Little und ICRS) im Bereich acht Uhr an der operierten Seite und ebenfalls an der nicht operierten Seite (siehe Anhang Tab. 9.22, Tab. 9.23, Tab. 9.26, Tab. 9.27). Diese

sich ganz besonders am Übergang vom Femurkopf zu Femurhals befindlichen Veränderungen können auf die durch das Impingement entstandenen Knorpel-/Knochenzubildungen zurückgeführt werden. Ähnliche Veränderungen konnten auch beim Menschen gefunden werden [33].

6.3.4 Korrelation von dGEMRIC-/T2-Messwerten mit dem Mankinscore

Der Nachweis von Knorpelschäden mit morphologischer MRT ist vor allem in Frühstadien der Knorpeldegeneration sehr schwierig. Frühe biochemische Veränderungen des degenerativen Knorpels konnten mit dGEMRIC-MRT nachweislich fest gestellt werden [91, 119, 120]. Da aber vom menschlichen Azetabulum keine histologischen Proben genommen werden können existiert bis jetzt kein Vergleich von histologischer Bewertung von Knorpeldegeneration mit dGEMRIC-MRT. In unserer experimentellen Schafstudie wurde der Vergleich vom histologischen Goldstandard mit dGEMRIC und T2-Messzahlen durchgeführt.

Azetabuläre und femorale dGEMRIC-Messwerte nehmen nach FAI-induktion und Camkorrektur ab (411 ± 151 versus 371 ± 110 ; $p < 0.04$ beziehungsweise 391 ± 141 versus 351 ± 91 ; $p < 0.017$). Nur der femorale Mankinscore nimmt nach FAI-Induktion und Camkorrektur zu (4 ± 3 versus 7 ± 3 ; $p < 0.001$) (Tab. 5.20, Tab. 5.21, Tab. 5.22). Ein vorhandener Glykosaminoglykanabbau trotz fehlendem histologisch feststellbaren Fortschritt von Osteoarthrose, verdeutlicht hier, dass hüfterhaltende Operationen hilfreich sein können um degenerative Prozesse weiter einzuschränken.

Auch im Menschen konnte eine Verringerung von dGEMRIC Messzahlen (korrelieren mit der Anzahl an Glykosaminoglykanen) nach hüfterhaltenden Operationen wie Operationen bei Hüftdysplasien oder FAI trotz klinischer Verbesserung der Symptome und der Funktion beobachtet werden. Es ist bis jetzt unbekannt ob dieses Phänomen die histologische Degeneration des Knorpels oder eine nur zeitweise und potentiell reversible Verminderung des Glykosaminoglykangehalt wieder gibt [121].

Die Messwerte insgesamt und regional korrelieren zwischen dGEMRIC-Messwerten und dem Mankinscore (bis zu $R = -0.742$; $p < 0.007$) (Tab. 5.20, Tab. 5.21, Tab. 5.22). Diese vielversprechenden Ergebnisse unterstreichen die zukünftige Verwendung von dGEMRIC MRT-Aufnahmen im klinischen wie auch im experimentellen Umfeld um Knorpelveränderungen im Rahmen eines FAI nach zu weisen und zu beurteilen. Diese

Erkenntnisse tragen zu unserem allgemeinen Verständnis der Osteoarthritis der Hüfte bei und sind ein grosser Fortschritt bei der Wahl der Therapiemethode.

Eine Korrelation zwischen T2-Messzahlen und dem Mankinscore konnte nicht gefunden werden (Tab. 5.23 und Tab. 5.24).

Dies im Gegensatz zu den Erkenntnissen einer vorhergehenden Studie von Siebenrock et al [114]. In dieser Studie wurde in acht Schafen ein FAI ausgelöst. Sie wurden nach 10-14 Wochen euthanasiert. Es wurden zwei hochauflösende, biochemische knorpelsensitive Sequenzen (T2- und T2*) gefahren und mit dem Mankinscore verglichen. In dieser vorhergehenden Studie gab es eine Korrelation beider Sequenzen mit der histologischen Knorpeldegenerationen [114]. Dabei gab es diverse Unterschiede in dem damaligen und dem hier in dieser Studie gefahrenem MRT-Protokoll. In der Studie von Siebenrock et al wurden die Azetabula in drei Sektoren A, B, C (Abb. 4.13) unterteilt und jeweils zwei MRT-Messungen, eine zentral und eine peripher durchgeführt. Die Messungen wurden in der Siemens Medical AG in Erlangen, Deutschland gefahren. Die Erfassungszeit der T2- Sequenz betrug 55 Minuten mit dreimaliger Wiederholung und 38 Minuten mit durchschnittlich sechs Wiederholungen für die T2*-Sequenz, was klinisch nicht umsetzbar ist. In unserer Hauptstudie wurde ein klinisches Protokoll am gesamten Hüftgelenk mit verschiedenen MRT-Sequenzen angewendet. T2-Sequenzen wurden dabei am Ende gefahren was für die Qualität der T2-Sequenz durch das zu lange Liegen nachteilig ist. Die MRT-Aufnahmen wurden an einem Philipps-Gerät am Tierspital in Zürich aufgenommen mit viel kürzeren Evaluierungszeiten. In folgenden experimentellen Studien mit klinischem Protokoll und verbesserten Protokollen für MRT-Sequenzen soll dieses Ergebnis erneut überprüft werden.

6.3.5 Korrelation dGEMRIC-Messzahlen mit T2-Messzahlen

dGEMRIC- und T2-Abbildungen berechnen Glykosaminoglykanzahlen, bzw. den Wassergehalt und die Organisation von Kollagenfasernetzwerken. Diese Techniken werden zunehmend in präarthrotischen Zuständen wie dem FAI genutzt um degenerative Knorpelveränderungen zu bewerten. Die Korrelation dieser beider Techniken ist noch zu überprüfen. In dieser experimentellen Schafstudie sollte die Korrelation zwischen dGEMRIC und T2-Messzahlen überprüft werden. Es konnte keine Korrelation zwischen dGEMRIC-Messzahlen und T2-Sequenzen gefunden werden (Abb. 5.7). Der Grund für dieses Ergebnis konnte hier nicht ermittelt werden, könnte jedoch ein Hinweis auf andere

vom FAI ausgelöste Vorgänge im Knorpel sein. Hinzu kommt noch, dass die beiden Methoden unterschiedliche Stoffe visualisieren (GAGs bei dGEMRIC und Wasser bei T2). Dann könnte man die Unterschiede damit erklären, dass das dGEMRIC sensitiver ist als die T2-Sequenzen. In folgenden Studien mit höheren Schafzahlen und verbesserten Protokollen soll es erneut eine Frage nach Korrelation von dGEMRIC- und T2-Sequenzen geben.

6.3.6 Biochemische Ergebnisse und Korrelation mit dGEMRIC-Sequenzen

Es gab keine statistische Signifikanz zwischen den biochemischen Messzahlen der operierten Seite mit der nicht-operierten Seite (Tab. 5.25). Die Werte von Gesamtkollagen, Kollagenabbauprodukten und Glykosaminoglykanen waren hier sehr unterschiedlich verteilt. Gesamtkollagene waren in der Kontrollseite mehr zu finden als in der operierten Hüfte. Der Nachweis vom Abbau des Kollagenfasergestüts in degenerativen Knorpelveränderungen konnte damit erbracht werden. Kollagenabbauprodukte (C2C) sollten dementsprechend im Knorpel der Kontrollseite weniger zu finden sein als im Knorpel mit FAI-Induktion. Dies stellte sich so im Knorpel des Femurs dar, allerdings waren allgemein im Knorpel des Azetabulums mehr Kollagenabbauprodukte auf der Kontrollseite zu finden als auf der operierten Seite. Einzelnen im Azetabulum betrachtet zeigten zwei Schafe die zu erwartenden Ergebnisse und drei Schafe die hier dargestellten Ergebnisse. Glykosaminoglykane sind im degenerativen Knorpel vermindert. Auf der azetabulären Seite wies der Knorpel der Kontrollseite weniger Glykosaminoglykane auf als der Knorpel der operierten Seite. Der Knorpel des Femurs zeigte die zu erwartenden Ergebnisse mit mehr GAG's auf der Kontrollseite als auf der operierten Seite. Durch die zusammengelegten Knorpelproben des Azetabulums und des Femurs, wurden hier wahrscheinlich Proben von gesundem und Proben von degenerativen Proben vermischt, was diese Ergebnisse erklären könnten. Allerdings produziert der Knorpel bei beginnender Osteoarthritis zuerst mehr Proteoglykane. Daher könnten die hier vorliegenden Ergebnisse damit zusammenhängen, dass sich die Osteoarthritis dieser Knorpelproben noch im Anfangsstadium befand. Die Probenentnahme und dadurch die Messungen waren hier trotz allem zu ungenau. Um den Vergleich von Histologie mit der Makroskopie und den dGEMRIC-Messzahlen durchführen zu können, sollten ganz bestimmte Knorpelbereiche für alle drei Untersuchungen festgelegt werden.

Eine Korrelation der biochemischen Knorpeluntersuchungen mit dGEMRIC-Sequenzen konnte hier nicht gefunden werden (Tab. 5.26). Die Problematik könnte auch hier in der sich variierenden sehr kleinen Knorpelentnahmestelle und den jeweils zusammengelegten Proben der Entnahmestellen des Azetabulums und des Femurs liegen. MRT-Messzahlen wurden zum Nachweis einer Korrelation ebenfalls zusammengelegt mit Erhalt einer sehr ungenauen allgemeinen Vergleichszahl. Eine Festlegung der Knorpelprobenentnahmestelle an mehreren bestimmten Uhrzeiten wäre zur Korrelation von kommenden biochemischen Proben mit dGEMRIC Messzahlen optimal und könnte ein vielversprechenderes Ergebnis erbringen.

6.3.7 Makroskopische Ergebnisse und Korrelation mit im dGEMRIC-MRT sichtbaren degenerativen Knorpelveränderungen

Gelenkerhaltende chirurgische Interventionen können Schmerzen lindern und die Funktion verbessern bzw. wiederherstellen [122]. In Patienten mit sehr weit fortgeschrittenen Knorpelschäden, sind Heilung oder Linderung durch chirurgische Massnahmen oft nicht mehr möglich. Daher ist eine präoperative Bewertung des Knorpels von grosser Wichtigkeit. Hier wurden makroskopisch sichtbare Ergebnisse des Knorpels mit dGEMRIC-Messzahlen verglichen. Dafür wurden die Ergebnisse einer gesamten Region gemittelt und dann miteinander verglichen. Eine Korrelation konnten hier nicht gefunden werden (Tab. 5.27). Dies kann verschiedene Ursachen haben. Bei der makroskopischen Auswertung wurde in jeder Region der am stärksten veränderte Knorpelbereich bewertet und dann mit dGEMRIC-Werten von mehreren Uhrzeiten verglichen. Der Vergleich hat also zwischen deutlich veränderten Bereichen und einem Mittelwert von veränderten und unveränderten Knorpelbereichen stattgefunden. Auch dieses Ergebnis kann man als ein vorläufiges Ergebnis ansehen, dass zur Validierung von verbesserten Protokollen für zukünftige Studien genutzt werden soll.

6.4 Schlussfolgerung und Perspektiven

Die Einschränkungen dieser Studie waren eine zu geringe Schafzahl um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen, bei welchen Schäden bzw. in welchem Zeitrahmen, in dem ein FAI schon besteht eine Korrektur-OP noch sinnvoll ist. Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine Korrektur-OP hier immer ein besseres histologisches Ergebnis gezeigt hat, als bei dem Schaf ohne Camkorrektur. Weitere limitierende Faktoren waren noch nicht optimal validierte MRT-Protokolle (Zeitpunkte zum Fahren der verschiedenen Sequenzen) und nicht optimal gefahrene dGEMRIC-Sequenzen. Zur erleichterten späteren Auswertung mit Hilfe von der speziell entwickelten Software (GT1*map, Gyro Tools) sollten vor Beginn neuer Studien Validierungen und Updates der MRT-Sequenzen durchgeführt werden. Für biochemische Proben sollte in kommenden Studien mehrere an verschiedenen Uhrzeiten liegende Knorpelentnahmestellen festgelegt und standardisiert werden. Ausserdem sollte ein Zusammenlegen der Proben vermieden werden, um die Qualität des Knorpels an verschiedenen Stellen testen zu können.

Als Schlussfolgerung dieser Studie kann man sagen, dass das Modell der FAI-Induktion und Cam-Korrektur nachweislich funktioniert. Mit einer grösseren Schafzahl können so auch wichtige Langzeitstudien durchgeführt werden. Diese sind auf Grund der nur kurzen Geschichte des FAIs am Menschen bisher noch nicht möglich. Die Ergebnisse hier sind als vorläufige aber vielversprechende Ergebnisse anzusehen. Der Versuch, eine wie am menschlichen Patienten ähnliche Situation zu schaffen, ist hier gelungen indem dGEMRIC-Sequenzen an einer kompletten Schafhüfte gefahren wurden. Es wurden zur Weiterentwicklung von kommenden Studien Protokolle von MRT-Techniken und biochemischen Untersuchungen validiert. Vor allem der Vergleich von dGEMRIC Messzahlen mit dem Mankinscore haben vielversprechende Ergebnisse für die Zukunft der FAI-Diagnostik gezeigt und werden in zukünftigen Studien noch weiterhin präzisiert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Bedi, A., et al., *Elevation in circulating biomarkers of cartilage damage and inflammation in athletes with femoroacetabular impingement*. Am J Sports Med, 2013. **41**(11): p. 2585-90.
2. Anderson, S.E., K.A. Siebenrock, and M. Tannast, *Femoroacetabular impingement: evidence of an established hip abnormality*. Radiology, 2010. **257**(1): p. 8-13.
3. *Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2014, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
4. R. Nickel, A.S., E. Seiferle, *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*
. Vol. Band 1 Bewegungsapparat. Parey; Auflage: 8 (5. November 2003).
5. Taylor, S.D., et al., *Comparison of human and animal femoral head chondral properties and geometries*. Proc Inst Mech Eng H, 2012. **226**(1): p. 55-62.
6. Bsat, S., H. Frei, and P.E. Beaulé, *The acetabular labrum: a review of its function*. Bone Joint J, 2016. **98-b**(6): p. 730-5.
7. Seldes, R.M., et al., *Anatomy, histologic features, and vascularity of the adult acetabular labrum*. Clin Orthop Relat Res, 2001(382): p. 232-40.
8. Athanasiou, K.A., A. Agarwal, and F.J. Dzida, *Comparative study of the intrinsic mechanical properties of the human acetabular and femoral head cartilage*. J Orthop Res, 1994. **12**(3): p. 340-9.
9. Cashin, M., et al., *Embryology of the acetabular labral-chondral complex*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(8): p. 1019-24.
10. Ferguson, S.J., et al., *An in vitro investigation of the acetabular labral seal in hip joint mechanics*. J Biomech, 2003. **36**(2): p. 171-8.
11. Ferguson, S.J., et al., *The acetabular labrum seal: a poroelastic finite element model*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2000. **15**(6): p. 463-8.
12. Ferguson, S.J., et al., *The influence of the acetabular labrum on hip joint cartilage consolidation: a poroelastic finite element model*. J Biomech, 2000. **33**(8): p. 953-60.
13. Nepple, J.J., et al., *The hip fluid seal--Part II: The effect of an acetabular labral tear, repair, resection, and reconstruction on hip stability to distraction*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2014. **22**(4): p. 730-6.
14. Lee, S., et al., *Labral reconstruction with iliotibial band autografts and semitendinosus allografts improves hip joint contact area and contact pressure: an in vitro analysis*. Am J Sports Med, 2015. **43**(1): p. 98-104.
15. Greaves, L.L., et al., *Effect of acetabular labral tears, repair and resection on hip cartilage strain: A 7T MR study*. J Biomech, 2010. **43**(5): p. 858-63.
16. Crawford, M.J., et al., *The 2007 Frank Stinchfield Award. The biomechanics of the hip labrum and the stability of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **465**: p. 16-22.

17. Myers, C.A., et al., *Role of the acetabular labrum and the iliofemoral ligament in hip stability: an in vitro biplane fluoroscopy study*. Am J Sports Med, 2011. **39 Suppl**: p. 85s-91s.
18. van Arkel, R.J., et al., *The capsular ligaments provide more hip rotational restraint than the acetabular labrum and the ligamentum teres : an experimental study*. Bone Joint J, 2015. **97-b(4)**: p. 484-91.
19. Haene, R.A., M. Bradley, and R.N. Villar, *Hip dysplasia and the torn acetabular labrum: an inexact relationship*. J Bone Joint Surg Br, 2007. **89(10)**: p. 1289-92.
20. Kelly, B.T., et al., *Arthroscopic labral repair in the hip: surgical technique and review of the literature*. Arthroscopy, 2005. **21(12)**: p. 1496-504.
21. Mankin, H.J., *The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (first of two parts)*. N Engl J Med, 1974. **291(24)**: p. 1285-92.
22. Buckwalter, J.A., H.J. Mankin, and A.J. Grodzinsky, *Articular cartilage and osteoarthritis*. Instr Course Lect, 2005. **54**: p. 465-80.
23. Buckwalter JA, H.E., Rosenberg LC, et al, *Articular cartilage: Composition and structure, in Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*. 1988, American Academy of Orthopaedic Surgeons.
24. Mow VC, R.M., *Articular cartilage: Biomechanics*. Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues, ed. B.J. Woo SL. 1988: American Academy of Orthopaedic Surgeons.
25. Athanasiou, K.A., et al., *Interspecies comparisons of in situ intrinsic mechanical properties of distal femoral cartilage*. J Orthop Res, 1991. **9(3)**: p. 330-40.
26. Lu, X.L. and V.C. Mow, *Biomechanics of articular cartilage and determination of material properties*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40(2)**: p. 193-9.
27. Wyler, A., et al., *Hyaline cartilage thickness in radiographically normal cadaveric hips: comparison of spiral CT arthrographic and macroscopic measurements*. Radiology, 2007. **242(2)**: p. 441-9.
28. Buckwalter JA, R.L., Hunziker EB, *Articular cartilage: Composition, structure, response to injury and methods of facilitation repair*. Articular Cartilage and Knee Joint Function: Basic Science and Arthroscopy. 1990: NY, Raven Press.
29. Buckwalter JA, M.V., *Cartilage repair in osteoarthritis*. Osteoarthritis: Diagnosis and Management, ed. H.D. Moskowitz RW, Goldberg VM, Mankin HJ. 1992: WB Saunders.
30. F. Schmaranzer, M.K., *Femoroacetabular Impingement and associated collateral damages*. 2016.
31. Jager, M., et al., *Femoroacetabular impingement caused by a femoral osseous head-neck bump deformity: clinical, radiological, and experimental results*. J Orthop Sci, 2004. **9(3)**: p. 256-63.
32. Ito, K., et al., *Femoroacetabular impingement and the cam-effect. A MRI-based quantitative anatomical study of the femoral head-neck offset*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83(2)**: p. 171-6.

33. Notzli, H.P., et al., *The contour of the femoral head-neck junction as a predictor for the risk of anterior impingement*. J Bone Joint Surg Br, 2002. **84**(4): p. 556-60.
34. Beck, M., et al., *Anterior femoroacetabular impingement: part II. Midterm results of surgical treatment*. Clin Orthop Relat Res, 2004(418): p. 67-73.
35. Resnick, D., *The 'tilt deformity' of the femoral head in osteoarthritis of the hip: a poor indicator of previous epiphysiolyis*. Clin Radiol, 1976. **27**(3): p. 355-63.
36. Siebenrock, K.A., et al., *Abnormal extension of the femoral head epiphysis as a cause of cam impingement*. Clin Orthop Relat Res, 2004(418): p. 54-60.
37. Leunig, M., et al., *Slipped capital femoral epiphysis: early mechanical damage to the acetabular cartilage by a prominent femoral metaphysis*. Acta Orthop Scand, 2000. **71**(4): p. 370-5.
38. Murphy, S., et al., *Debridement of the adult hip for femoroacetabular impingement: indications and preliminary clinical results*. Clin Orthop Relat Res, 2004(429): p. 178-81.
39. Ganz, R., et al., *[Cervico-acetabular impingement after femoral neck fracture]*. Unfallchirurg, 1991. **94**(4): p. 172-5.
40. Giori, N.J. and R.T. Trousdale, *Acetabular retroversion is associated with osteoarthritis of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2003(417): p. 263-9.
41. Sankar, W.N., T.H. Matheney, and I. Zaltz, *Femoroacetabular impingement: current concepts and controversies*. Orthop Clin North Am, 2013. **44**(4): p. 575-89.
42. Ganz, R., et al., *Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2003(417): p. 112-20.
43. Wyss, T.F., et al., *Correlation between internal rotation and bony anatomy in the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **460**: p. 152-8.
44. Siebenrock, K.A., R. Schoeniger, and R. Ganz, *Anterior femoro-acetabular impingement due to acetabular retroversion. Treatment with periacetabular osteotomy*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-a**(2): p. 278-86.
45. Tannast, M., et al., *Anatomic referencing of cup orientation in total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 2005(436): p. 144-50.
46. Lavigne, M., et al., *Anterior femoroacetabular impingement: part I. Techniques of joint preserving surgery*. Clin Orthop Relat Res, 2004(418): p. 61-6.
47. Pfirrmann, C.W., et al., *Cam and pincer femoroacetabular impingement: characteristic MR arthrographic findings in 50 patients*. Radiology, 2006. **240**(3): p. 778-85.
48. Werner, C.M., et al., *Radiographic markers of acetabular retroversion: correlation of the cross-over sign, ischial spine sign and posterior wall sign*. Acta Orthop Belg, 2010. **76**(2): p. 166-73.
49. Jamali, A.A., et al., *Anteroposterior pelvic radiographs to assess acetabular retroversion: high validity of the "cross-over-sign"*. J Orthop Res, 2007. **25**(6): p. 758-65.

50. Ito, K., M. Leunig, and R. Ganz, *Histopathologic features of the acetabular labrum in femoroacetabular impingement*. Clin Orthop Relat Res, 2004(429): p. 262-71.
51. Ganz, R., et al., *Surgical dislocation of the adult hip a technique with full access to the femoral head and acetabulum without the risk of avascular necrosis*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(8): p. 1119-24.
52. Drehmann, F., [*Drehmann's sign. A clinical examination method in epiphysiolysis (slipping of the upper femoral epiphysis). Description of signs, aetiopathogenetic considerations, clinical experience (author's transl)*]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1979. **117**(3): p. 333-44.
53. Tannast, M., K.A. Siebenrock, and S.E. Anderson, *Femoroacetabular impingement: radiographic diagnosis--what the radiologist should know*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(6): p. 1540-52.
54. Meyer, D.C., et al., *Comparison of six radiographic projections to assess femoral head/neck asphericity*. Clin Orthop Relat Res, 2006. **445**: p. 181-5.
55. Tannast, M., et al., *Estimation of pelvic tilt on anteroposterior X-rays--a comparison of six parameters*. Skeletal Radiol, 2006. **35**(3): p. 149-55.
56. Tannast, M., et al., *Tilt and rotation correction of acetabular version on pelvic radiographs*. Clin Orthop Relat Res, 2005. **438**: p. 182-90.
57. Siebenrock, K.A., D.F. Kalbermatten, and R. Ganz, *Effect of pelvic tilt on acetabular retroversion: a study of pelves from cadavers*. Clin Orthop Relat Res, 2003(407): p. 241-8.
58. Tönnis, D., *General radiography of the hip joint*. in: *Congenital Dysplasia and Dislocation of the Hip*. 1987, New York: Springer.
59. Kellgren, J., Jeffrey, MR, Ball, J, *The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Atlas of Standard Radiographs of Arthritis*. 1963, Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications.
60. Steppacher, S.D., et al., *Surgical hip dislocation for treatment of femoroacetabular impingement: factors predicting 5-year survivorship*. Clin Orthop Relat Res, 2014. **472**(1): p. 337-48.
61. Steppacher, S.D., et al., *Eighty percent of patients with surgical hip dislocation for femoroacetabular impingement have a good clinical result without osteoarthritis progression at 10 years*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(4): p. 1333-41.
62. Philippon, M.J., et al., *Joint space predicts THA after hip arthroscopy in patients 50 years and older*. Clin Orthop Relat Res, 2013. **471**(8): p. 2492-6.
63. Steppacher, S.D., et al., *Mean 20-year followup of Bernese periacetabular osteotomy*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(7): p. 1633-44.
64. Clohisy, J.C., et al., *Radiographic evaluation of the hip has limited reliability*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(3): p. 666-75.
65. Tannast, M., et al., *Noninvasive three-dimensional assessment of femoroacetabular impingement*. J Orthop Res, 2007. **25**(1): p. 122-31.

66. Abel, M.F., et al., *Evaluation of CT scans and 3-D reformatted images for quantitative assessment of the hip*. J Pediatr Orthop, 1994. **14**(1): p. 48-53.
67. Beaule, P.E., et al., *Three-dimensional computed tomography of the hip in the assessment of femoroacetabular impingement*. J Orthop Res, 2005. **23**(6): p. 1286-92.
68. Rakhra, K.S., et al., *Comparison of MRI alpha angle measurement planes in femoroacetabular impingement*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(3): p. 660-5.
69. Audenaert, E.A., et al., *Development of a three-dimensional detection method of cam deformities in femoroacetabular impingement*. Skeletal Radiol, 2011. **40**(7): p. 921-7.
70. Kassarian, A., L. Cerezal, and E. Llopis, *Femoroacetabular impingement*. Top Magn Reson Imaging, 2006. **17**(5): p. 337-45.
71. Ganz, R., et al., *The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(2): p. 264-72.
72. Hack, K., et al., *Prevalence of cam-type femoroacetabular impingement morphology in asymptomatic volunteers*. J Bone Joint Surg Am, 2010. **92**(14): p. 2436-44.
73. Kapron, A.L., et al., *Radiographic prevalence of femoroacetabular impingement in collegiate football players: AAOS Exhibit Selection*. J Bone Joint Surg Am, 2011. **93**(19): p. e111(1-10).
74. Jaber, F.M. and J. Parvizi, *Hip pain in young adults: femoroacetabular impingement*. J Arthroplasty, 2007. **22**(7 Suppl 3): p. 37-42.
75. Beaule, P.E., et al., *The young adult with hip impingement: deciding on the optimal intervention*. Instr Course Lect, 2009. **58**: p. 213-22.
76. Buchler, L., et al., *Arthroscopic versus open cam resection in the treatment of femoroacetabular impingement*. Arthroscopy, 2013. **29**(4): p. 653-60.
77. Buckwalter, J.A., J. Martin, and H.J. Mankin, *Synovial joint degeneration and the syndrome of osteoarthritis*. Instr Course Lect, 2000. **49**: p. 481-9.
78. Buckwalter, J.A. and H.J. Mankin, *Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation*. Instr Course Lect, 1998. **47**: p. 487-504.
79. Kuettner KE, S.R.P.J., Hascall VC (eds), *Articular Cartilage and Osteoarthritis*. 1992, New York.
80. Mainil-Varlet, P., et al., *Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS)*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-A Suppl 2**: p. 45-57.
81. Pritzker, K.P., et al., *Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging*. Osteoarthritis Cartilage, 2006. **14**(1): p. 13-29.
82. Ehrlich, M.G., et al., *The role of proteases in the pathogenesis of osteoarthritis*. J Rheumatol, 1987. **14 Spec No**: p. 30-2.
83. Martel-Pelletier, J., et al., *Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis*. Lab Invest, 1994. **70**(6): p. 807-15.

-
84. Baici, A., et al., *Cathepsin B in osteoarthritis: cytochemical and histochemical analysis of human femoral head cartilage*. Ann Rheum Dis, 1995. **54**(4): p. 289-97.
 85. Testa, V., et al., *Proteases and antiproteases in cartilage homeostasis. A brief review*. Clin Orthop Relat Res, 1994(308): p. 79-84.
 86. Findlay, D.M. and J.S. Kuliwaba, *Bone-cartilage crosstalk: a conversation for understanding osteoarthritis*. Bone Res, 2016. **4**: p. 16028.
 87. Amin, A.R., et al., *Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide*. J Clin Invest, 1997. **99**(6): p. 1231-7.
 88. Hata, A.N. and R.M. Breyer, *Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation*. Pharmacol Ther, 2004. **103**(2): p. 147-66.
 89. von Rechenberg, B., et al., *Spontaneous production of nitric oxide (NO), prostaglandin (PGE2) and neutral metalloproteinases (NMPs) in media of explant cultures of equine synovial membrane and articular cartilage from normal and osteoarthritic joints*. Equine Vet J, 2000. **32**(2): p. 140-50.
 90. Attur, M., et al., *Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor*. J Immunol, 2008. **181**(7): p. 5082-8.
 91. Bashir, A., et al., *Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MR imaging*. Radiology, 1997. **205**(2): p. 551-8.
 92. Riley, G.M., et al., *MRI of the hip for the evaluation of femoroacetabular impingement; past, present, and future*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(3): p. 558-72.
 93. Sutter, R., M. Zanetti, and C.W. Pfirrmann, *New developments in hip imaging*. Radiology, 2012. **264**(3): p. 651-67.
 94. Steinbach, L.S., W.E. Palmer, and M.E. Schweitzer, *Special focus session. MR arthrography*. Radiographics, 2002. **22**(5): p. 1223-46.
 95. Petchprapa, C.N., et al., *Labral and cartilage abnormalities in young patients with hip pain: accuracy of 3-Tesla indirect MR arthrography*. Skeletal Radiol, 2015. **44**(1): p. 97-105.
 96. Zlatkin, M.B., et al., *Acetabular labral tears and cartilage lesions of the hip: indirect MR arthrographic correlation with arthroscopy--a preliminary study*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(3): p. 709-14.
 97. Sutter, R., et al., *Hip MRI: how useful is intraarticular contrast material for evaluating surgically proven lesions of the labrum and articular cartilage?* AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(1): p. 160-9.
 98. Smith, T.O., et al., *The diagnostic accuracy of acetabular labral tears using magnetic resonance imaging and magnetic resonance arthrography: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2011. **21**(4): p. 863-74.
-

99. Datir, A., et al., *Diagnostic utility of MRI and MR arthrography for detection of ligamentum teres tears: a retrospective analysis of 187 patients with hip pain.* AJR Am J Roentgenol, 2014. **203**(2): p. 418-23.
100. Zilkens, C., et al., *Current knowledge and importance of dGEMRIC techniques in diagnosis of hip joint diseases.* Skeletal Radiol, 2015. **44**(8): p. 1073-83.
101. Schmaranzer, F., et al., *How Does the dGEMRIC Index Change After Surgical Treatment for FAI? A Prospective Controlled Study: Preliminary Results.* Clin Orthop Relat Res, 2017. **475**(4): p. 1080-1099.
102. Hesper, T., et al., *T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects.* Skeletal Radiol, 2014. **43**(10): p. 1429-45.
103. Anwander, H., et al., *T1rho MRI detects cartilage damage in asymptomatic individuals with a cam deformity.* J Orthop Res, 2016. **34**(6): p. 1004-9.
104. Tannast, M., et al., *Hip damage occurs at the zone of femoroacetabular impingement.* Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(2): p. 273-80.
105. Bedi, A., et al., *Radiographic comparison of surgical hip dislocation and hip arthroscopy for treatment of cam deformity in femoroacetabular impingement.* Am J Sports Med, 2011. **39 Suppl**: p. 20S-8S.
106. Blankenbaker, D.G., et al., *Classification and localization of acetabular labral tears.* Skeletal Radiol, 2007. **36**(5): p. 391-7.
107. Klenke, F.M., et al., *Validation of a standardized mapping system of the hip joint for radial MRA sequencing.* Skeletal Radiol, 2015. **44**(3): p. 339-43.
108. Petchprapa, C.N., et al., *Demystifying radial imaging of the hip.* Radiographics, 2013. **33**(3): p. E97-e112.
109. Mankin, H.J., et al., *Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data.* J Bone Joint Surg Am, 1971. **53**(3): p. 523-37.
110. Little, C.B., et al., *The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in sheep and goats.* Osteoarthritis Cartilage, 2010. **18 Suppl 3**: p. S80-92.
111. O'Driscoll, S.W., et al., *Validation of a simple histological-histochemical cartilage scoring system.* Tissue Eng, 2001. **7**(3): p. 313-20.
112. Siebenrock, K.A., et al., *Experimentally induced cam impingement in the sheep hip.* J Orthop Res, 2013. **31**(4): p. 580-7.
113. Beck, M., et al., *Hip morphology influences the pattern of damage to the acetabular cartilage: femoroacetabular impingement as a cause of early osteoarthritis of the hip.* J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(7): p. 1012-8.
114. Siebenrock, K.A., et al., *Biochemical MRI predicts hip osteoarthritis in an experimental ovine femoroacetabular impingement model.* Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(4): p. 1318-24.
115. N. Wolfer, S.S., K. Siebenrock, K. Nuss, B. von Rechenberg, U. Müller, et al., *The blood supply of the femoral head in sheep-surgical implications for an*

- established experimental ovine FAI model.* (Abstract) Swiss Medical WKly, , 2015: p. p.3.
116. Maquer, G., et al., *Head-Neck Osteoplasty has Minor Effect on the Strength of an Ovine Cam-FAI Model: In Vitro and Finite Element Analyses.* Clin Orthop Relat Res, 2016. **474**(12): p. 2633-2640.
117. Little, C., et al., *Histomorphological and immunohistochemical evaluation of joint changes in a model of osteoarthritis induced by lateral meniscectomy in sheep.* J Rheumatol, 1997. **24**(11): p. 2199-209.
118. Tibor, L.M. and M. Leunig, *The pathoanatomy and arthroscopic management of femoroacetabular impingement.* Bone Joint Res, 2012. **1**(10): p. 245-57.
119. Lattanzi, R., et al., *Detection of cartilage damage in femoroacetabular impingement with standardized dGEMRIC at 3 T.* Osteoarthritis Cartilage, 2014. **22**(3): p. 447-56.
120. Bittersohl, B., et al., *Cartilage damage in femoroacetabular impingement (FAI): preliminary results on comparison of standard diagnostic vs delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC).* Osteoarthritis Cartilage, 2009. **17**(10): p. 1297-306.
121. Schmaranzer, F., et al., *How Does the dGEMRIC Index Change After Surgical Treatment for FAI? A Prospective Controlled Study: Preliminary Results.* Clin Orthop Relat Res, 2016.
122. Beaulé, P.E., M.J. Le Duff, and E. Zaragoza, *Quality of life following femoral head-neck osteochondroplasty for femoroacetabular impingement.* J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(4): p. 773-9.

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Azetabulum
ACL	Azetabulum links
ACR	Azetabulum rechts
Bzw.	beziehungsweise
C2C	Kollagenabbauprodukte
Cox-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
dGEMRIC	delayed gadolinum enhanced MRI of cartilage
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
F	Femur
FAI	Femoroazetabuläres Impingement
FKL	Femurkopf links
FKR	Femurkopf rechts
GAG	Glykosaminoglykane
gagCest	Glycosaminoglycan chemical exchange solution transfer
ICRS	International Cartilage Repair Society
Inc.	Incisura
KM	Kontrastmittel
Lig.	Ligament
M.	Musculus
MMA	Methylmetacrylat
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU	Man-Whitney-U-Test
NMI	Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut
OP	Operation
PGE2	Prostaglandin E2
Tab.	Tabelle
zB.	Zum Beispiel

9 Anhang

9.1 Tabellen

Histologisch-histochemisches Gradierungssystem nach Mankin		
I	Struktur	Grad
	• Normal	0
	• Unregelmässige Oberfläche	1
	• Pannus und unregelmässige Oberfläche	2
	• Spalt bis in die Übergangsschicht	3
	• Spalt bis in die Radiär Schicht	4
	• Spalt bis in die kalzifizierte Schicht	5
	• Totale Desorganisation	6
II	Zellen	Grad
	• Normal	0
	• Diffuser Zellreichtum	1
	• Cluster	2
	• Zellarmut	3
III	Toluidineblau-O-Färbung	Grad
	• Normal	0
	• Farbintensität leicht reduziert	1
	• Farbintensität mittelgradig reduziert	2
	• Farbintensität stark reduziert	3
	• Färbung nicht sichtbar	4
IV	Integrität der Knorpel-Knochengrenze	Grad
	• Intakt	0
	• Von Blutgefässen durchbrochen	1

Tab. 9.1: Histologisch-histochemisches Gradierungssystem nach Mankin [109]

A	Structure (score the worst area in field of view)	
	Normal	0
	Slight surface irregularities (surface barely disturbed)	1
	Moderate surface irregularities (surface roughened)	2
	Severe surface irregularities (disruption, fissuring/fibrillation to <10% depth)	3
	Fissures to transitional zone (1/3 depth)	4
	Fissures to radial zone (2/3 depth)	5
	Fissures to calcified zone (full depth)	6
	Erosion or severe fibrillation to mid zone (1/3 depth)	7
	Erosion or severe fibrillation to deep zone (2/3 depth)	8
	Erosion or severe fibrillation to calcified zone (full depth)	9
	Erosion or severe fibrillation to subchondral bone	10
B	Chondrocyte density („average“ score for whole field of view in non-calcified cartilage)	
	Normal	0
	Increase or slight decrease	1
	Moderate decrease	2
	Severe decrease	3
	No cells	4
C	Cell cloning (score the whole field of view)	
	Normal	0
	Several doublets	1
	Many doublets	2
	Doublets and triplets	3
	Multiple cell nests or no cells in section	4
D	Interterritorial Toluidine blue (score the worst area in field of view working from AC surface down)	
	Normal	0
	Decreased staining to mid zone (1/3 depth)	1
	Decreased staining to deep zone (2/3 depth)	2
	Decreased staining to calcified zone (full depth)	3
	No staining	4
E	Tidemark/calcified cartilage/subchondral bone (score the worst area in field of view)	
	Intact subchondral bone plate + single tidemark	0
	Intact subchondral bone plate + duplicated tidemark	1
	Blood vessels penetrate through subchondral bone plate to calcified cartilage	2
	Tidemark penetrated by blood vessels	3

Tab. 9.2: Histologisch-histochemisches Gradierungssystem nach Little [110]

TABLE I ICRS Visual Histological Assessment Scale*	
Feature	Score
I. Surface	
Smooth/continuous	3
Discontinuities/irregularities	0
II. Matrix	
Hyaline	3
Mixture: hyaline/fibrocartilage	2
Fibrocartilage	1
Fibrous tissue	0
III. Cell distribution	
Columnar	3
Mixed/columnar-clusters	2
Clusters	1
Individual cells/disorganized	0
IV. Cell population viability	
Predominantly viable	3
Partially viable	1
<10% viable	0
V. Subchondral Bone	
Normal	3
Increased remodeling	2
Bone necrosis/granulation tissue	1
Detached/fracture/callus at base	0
VI. Cartilage mineralization (calcified cartilage)	
Normal	3
Abnormal/inappropriate location	0
<p>*The observer attempts to evaluate one feature at a time. The most prominent feature on each specimen is matched to a graded panel of images that it most closely resembles. The highest score (3) is applied to the ideal repair result (i.e., truly regenerated tissue), and the lowest score (0) is applied to the poorest repair result. The scores should not be summed; rather, each score should be reported separately (i.e., I:3/II:3/III:2/IV:1/V:1/VI:3).</p>	

Tab. 9.3: Histologisch-histochemisches Gradierungssystem nach ICRS [80]

Probe	Nass- gewicht Probe [mg]	Volumen Lysepuffer [µl]	Verd. Konz. [mg Gewebe/ ml Lyse- Puffer]	Durchgeführte Assays		
				Gesamt- kollagen	C2C	GAG
36.09 – ACR	21,9	219	100	+	+	+
36.09 – ACL	19,9	199	100	+	+	+
36.09 – FKR	21,7	217	100	+	+	+
36.09 – FKL	15,4	154	100	+	+	+
36.10 – ACR	15,9	159	100	+	+	+
36.10 – ACL	17,4	174	100	+	+	+
36.10 – FKR	24,5	245	100	+	+	+
36.10 – FKL	16	160	100	+	+	+
36.11 – ACR	10,8	108	100	+	+	+
36.11 – ACL	21,6	216	100	+	+	+
36.11 – FKR	35,1	351	100	+	+	+
36.11 – FKL	30,2	302	100	+	+	+
36.12 – ACR	17	170	100	+	+	+
36.12 – ACL	21,6	216	100	+	+	+
36.12 – FKR	23,3	233	100	+	+	+
36.12 – FKL	20	200	100	+	+	+
36.14 – ACR	24,3	243	100	+	+	+
36.14 – ACL	22,3	223	100	+	+	+
36.14 – FKR	29,8	298	100	+	+	+
36.14 – FKL	16,7	167	100	+	+	+

Tab. 9.4: Probenübersicht und Auflistung der durchgeführten Assays (inkl. Nassgewicht und Lyse-Volumen)

Classification (authors)	Grade and Description
Outerbridge et al (1961)	1 Softening or oedema
	2 Fragmentation/tear <0.5 in (1.3 cm)
	3 Fragmentation/tear >0.5 in (1.3 cm)
	4 Bare open laying subchondral bone
	5 (none of the above)
Beck et al(2005)	1 Normal; macroscopically sound cartilage
	2 Malacia; roughening of surface, fibrillation
	3 Debonding; loss of fixation to the subchondral bone, macroscopically sound cartilage, carpet phenomenon
	4 Cleavage; loss of fixation to the subchondral bone: frayed edges, thinning of the cartilage, flap
	5 Defect; full-thickness defect
	6 (none of the above)
Konan et al(2011)	1 Normal
	2 Wave sign
	3 a Cleavage tear
	4 Delamination
	5 Exposed bone
	6 (none of the above)
Our classification (Berner) (Abb. 12)	1 Normal
	2 Discolouration and Fibrillation
	3 Softening and Thinning
	4 Wave sign
	5 a Cleavage tear
	6 Delamination
	7 Exposed bone

Tab. 9.5: Definition der verschiedenen makroskopischen Bewertungsskalen für Knorpelschäden im Vergleich zur Berner Bewertungsskala (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

Classification (authors)	Grade and Description
Beck et al(2005)	1 Normal
	2 Degeneration; thinning, fraying, discoloration
	3 Full-thickness labrum tear; complete avulsion from acetabular rim
	4 Detachment; Separation between acetabular and labral cartilage, preserved attachment to bone
	5 Ossification; Osseous metaplasia localised or circumferential
	6 (none of the above)
Peters et al(2006)	1 Degeneration
	2 Labral tear (partial & full)
	3 Detachment (separation)
	4 Calcification
	5 Labral absence
	6 (none of the above)
Lange et al(1996)	1 Radial Flap
	2 Radial Fibrillated
	3 Longitudinal Peripheral
	4 Unstable
	5 (none of the above)
Our Classification	1 Normal
	2 Discolouration
	3 Hyper or hypotrophy
	4 Fibrillation
	5 Separation
	6 Labrum tear
	7 Fluffy labrum
	8 Ganglion
	9 Calcification
	10 Ossification
	11 Absent labrum

Tab. 9.6: Definition der verschiedenen makroskopischen Bewertungsskalen von Labrumschäden im Vergleich zur Berner Bewertungsskala (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

<u>Lahmheitsgrad nach der ersten OP</u>										
	Pilotstudie					Hauptstudie (c70)				
Tag	36.04 (c70)	36.05 (c100)	36.06 (c140)	36.07 (nc)	36.08 (c0)	36.09	36.10	36.11	36.12	36.14
1	4	3-4	5	3	3	2	5	2	2	3
2	5	5	5	3	3	2	2	3	2	3
3	5	4	5	4	4	2	2	3	3	3
4	5	4	5	4	4	2	2	3	4	2
5	5	1	3	4	4	2	2	3	4	3
6	5	1	3	4	4	3	2	3	4	4
7	5	1	3	4	4	3	2	3	4	4
8	5	1	3	4	4	2	2	3	4	4
9	5	5	3	4	4	3	2	3	4	4
10	5	5	3	4	4	2	2	3	4	4
11	5	5	2	4	4	3	2	3	4	4
12	5	5	2	4	4	3	1	3	3	4
13	5	5	2	4	4	3	1	3	3	4
14	5	4	3	4	4	2	1	3	1	4
15	5	4	3	4	5	2	2	3	1	4
16	5	4	3	4	4	2	3	3	3	4
17	5	4	3	4	4	2	4	3	4	3
18	5	4	3	5	4	2	4	3	4	2
19	5	4	4	3	4	2	4	4	3	2
20	5	4	4	4	4	3	4	4	3	2
21	5	4	4	4	4	3	4	3	3	2
22	5	4	4	4	4	3	4	3	3	2
23	5	4	4	4	4	3	3	3	3	2
24	5	4	4	4	4	3	4	3	3	2
25	5	4	4	4	4	3	4	3	3	2
26	5	4	4	4	4	3	4	3	3	3
27	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
28	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
29	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
30	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
31	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
32	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
33	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
34	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3
5: Keine Abnormalität 4: Geringe Abnormalität 3: Moderate Abnormalität 2: Starke Abnormalität 1: Sehr starke Abnormalität										

Tab. 9.7: Bewertung der Lahmheit der Pilotstudie und Hauptstudie 34 Tage nach der FAI-Induktion

<u>Lahmheitsgrad nach der zweiten OP</u>										
	Pilotstudie					Hauptstudie (c70)				
Tag	36.04 (c70)	36.05 (c100)	36.06 (c140)	36.07 nc	36.08 c0	36.09	36.10	36.11	36.12	36.14
1	2	5	2	nc	c0	4	4	4	3	2
2	3	5	3			3	3	4	3	2
3	3	5	3			3	3	4	3	3
4	3	5	4			3	3	4	3	3
5	3	5	4			3	3	4	3	3
6	3	5	4			4	3	4	3	3
7	4	5	4			4	3	4	3	3
8	4	5	4			3	3	4	3	3
9	4	5	4			3	3	4	3	3
10	4	5	4			3	3	4	3	3
11	4	4	4			3	3	4	3	3
12	4	4	4			3	3	4	3	3
13	4	4	4			3	3	4	3	3
14	4	4	4			4	3	4	3	3
15	4	5	4			4	3	4	3	3
16	4	4	4			4	3	3	3	3
17	4	3	4			4	3	4	4	4
18	4	3	4			3	3	4	4	4
19	4	3	4			3	3	4	4	4
20	4	3	4			3	3	4	5	4
21	4	3	4			3	3	3	5	4
22	4	3	4			3	3	4	5	4
23	4	3	4			3	3	4	4	4
24	4	3	4			3	3	4	4	4
25	4	3	4			3	3	4	4	4
26	4	3	4			3	3	4	4	4
27	4	4	4			3	3	4	4	4
28	4	4	4			4	4	4	4	4
29	4	4	5			4	4	4	4	4
30	5	4	5			4	4	4	4	4
31	5	4	5			4	4	4	4	4
32	5	3	5			4	4	4	4	4
33	5	3	5			4	4	4	4	4
34	5	3	5			4	3	4	4	4
5: Keine Abnormalität 4: Geringe Abnormalität 3: Moderate Abnormalität 2: Starke Abnormalität 1: Sehr starke Abnormalität										
nc: keine Camkorrektur c0: innerhalb FAI-Induktions-OP korrigiert										

Tab. 9.8: Bewertung der Lahmheit der Pilotstudie und Hauptstudie 34 Tage nach der Cam-Korrektur

Labrum	Ohne FAI/ FAI Korr (0/1)	re/li (0/1)	AC; F	BernA	Bern AC	Bern
Schaf				C A	B	AC C
36.09	0	0	AC	1	1	1
36.10	0	0	AC	4	1	1
36.11	0	0	AC	4	1	1
36.12	0	0	AC	5	1	1
36.14	0	0	AC	1	1	1

Tab. 9.9: Makroskopische Bewertung des Labrums nach der Berner Bewertungsskala. Bewertet wurde hier das Labrum der Kontrollseite

Labrum	Kein FAI/ FAI Korr (0/1)	re/li (0/1)	AC; F	Bern AC	Bern	Bern
Schaf				A	AC B	AC C
36.09	1	1	AC	6	1	1
36.10	1	1	AC	10	1	2
36.11	1	1	AC	6	1	1
36.12	1	1	AC	6	1	4
36.14	1	1	AC	6	10	11

Tab. 9.10: Makroskopische Bewertung des Labrums nach der Berner Bewertungsskala. Bewertet wurde hier das Labrum der linken Hüfte mit FAI-Induktion und Cam-Korrektur

Knorpel	Kein FAI/FAI	re/li (0/1)	AC; F	Bern AC	Bern	Bern
Schaf	Korr			A	AC B	AC C
36.09	0	0	AC	1	1	1
36.10	0	0	AC	1	2 (zw. B und C)	2 (zw. B und C)
36.11	0	0	AC	4 (zw. A und B)	4 (zw. A und B)	1
36.12	0	0	AC	1	1	1
36.14	0	0	AC	1	1	1

Tab. 9.11: Makroskopische Bewertung des Knorpels des Azetabulums der Kontrollseite nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel	Kein FAI/ FAI Korr (0/1)	re/li (0/1)	AC; F	Bern AC A	Bern AC B	Bern AC C
Schaf						
36.09	1	1	AC	4	1 (zentraler Osteophyt)	2 (zentraler Osteophyt)
36.10	1	1	AC	6 (zentraler Osteophyt)	3 (zentraler Osteophyt)	1
36.11	1	1	AC	5	1 (zentraler Osteophyt)	1
36.12	1	1	AC	5	7	7 (Faserknorpel)
36.14	1	1	AC	5	7	7

Tab. 9.12: Makroskopische Bewertung des Knorpels des Azetabulums der operierten Seite nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel	Kein FAI/ FAI Korr (0/1)	re/li (0/1)	AC; F	Bern Fk 3	Bern Fk 12	Bern FK 9
Schaf						
36.09	0	0	AC	1	1 (Ulkus)	1
36.10	0	0	AC	1	1	1
36.11	0	0	AC	1	1	1
36.12	0	0	AC	1	2	1
36.14	0	0	AC	1	1	1

Tab. 9.13: Makroskopische Beurteilung des Knorpels des Femurs der Kontrollseite nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel	Kein FAI/ FAI Korr (0/1)	re/li (0/1)	AC; F	Bern FK 3	Bern FK 12	Bern Fk 9
Schaf						
36.09	1	1	AC	3	6	3
36.10	1	1	AC	6	7	5
36.11	1	1	AC	5	6 (Ulkus)	3
36.12	1	1	AC	2	7	7
36.14	1	1	AC	3	7	7

Tab. 9.14: Makroskopische Beurteilung des Knorpels des Femurs der operierten Seite nach der Berner Bewertungsskala

Schaf	Sklerose	Osteolyse	Subchondrale Knochenzyste	Unregelmässigkeit der subchondralen Knochenplatte	Knöchelne Zubildung
36.04 ALA	2	1	0	1	2
36.04 ALB	1	1	0	3	3
36.04 ALC	2	2	0	2	3
36.04 FLcr	1	1	0	1	0
36.04 FLm	1	1	0	1	2
36.04 FLc	2	2	0	3	0
36.04ARA	0	0	0	0	0
36.04 ARB	0	0	0	1	0
36.04 ARC	1	0	0	1	0
36.04 FRcr	0	0	0	0	0
36.04 FRm	0	0	0	0	0
36.04 FRc	0	0	0	0	0
36.05 ALA	1	0	0	1	2
36.05 ALB	1	0	0	3	3
36.05 ALC	2	2	1	3	1
36.05 FLcr	2	0	0	1	1
36.05 FLm	2	1	0	3	2
36.05 FLc	2	0	0	2	1
36.05ARA	1	0	0	0	0
36.05 ARB	1	0	0	1	0
36.05 ARC	0	0	0	0	0
36.05 FRcr	0	0	0	0	0
36.05 FRm	0	0	0	0	0
36.05 FRc	0	0	0	0	0
36.06 ALA	1	0	0	1	1
36.06 ALB	2	3	0	3	3
36.06 ALC	3	0	0	3	2
36.06 FLcr	1	0	0	2	1
36.06 FLm	2	1	0	2	1
36.06 FLc	1	0	0	1	0
36.06ARA	0	0	0	0	0
36.06 ARB	2	0	0	1	0
36.06 ARC	1	0	0	1	1
36.06 FRcr	0	0	0	1	0
36.06 FRm	0	0	0	0	0
36.06 FRc	0	0	0	1	0
36.07 ALA	2	0	0	2	1
36.07 ALB	3	0	0	3	3
36.07 ALC	Nicht auswertbar				
36.07 FLcr	0	0	0	1	0
36.07 FLm	1	0	0	1	0
36.07 FLc	1	0	0	0	0
36.07ARA	1	0	0	1	0
36.07 ARB	2	0	0	1	0
36.07 ARC	1	0	0	0	0
36.07 FRcr	0	0	0	0	0
36.07 FRm	0	0	0	0	0
36.07 FRc	0	0	0	1	0
36.08 ALA	2	0	0	3	3
36.08 ALB	0	1	1	3	3
36.08 ALC	1	1	0	2	2
36.08 FLcr	0	0	0	1	0
36.08 FLm	1	1	0	1	1
36.08 FLc	1	0	0	0	1
36.08ARA	2	0	0	1	0
36.08 ARB	2	0	0	0	0
36.08 ARC	1	0	0	0	0
36.08 FRcr	0	0	0	0	0
36.08 FRm	0	2	0	1	0
36.08 FRc	0	0	0	1	0

Tab. 9.15: Mikroradiographische Auswertung der fünf Schafe der Pilotstudie

Schaf	Sklerose	Osteolyse	Subchondrale Knochenzyste	Unregelmässigkeit der subchondralen Knochenplatte	Knöcherne Zubildung
36.09ALA	0	0	0	1	1
36.09 ALB	0	0	0	3	3
36.09 ALC	1	0	0	3	2
36.09FLcr	0	0	0	1	0
36.09 FLm	1	1	0	2	2
36.09 FLc	0	2	0	2	2
36.09 ARA	2	0	0	0	0
36.09 ARB	0	0	0	1	1
36.09 ARC	2	0	0	1	0
36.09 FRcr	0	0	0	1	0
36.09 FRm	0	0	0	1	0
36.09 FRc	0	0	0	0	0
36.10 ALA	1	0	0	2	2
36.10 ALB	0	2	2	3	3
36.10 ALC	0	0	0	3	2
36.10 FLcr	0	0	0	0	0
36.10 FLm	0	1	0	2	2
36.10 FLc	2	3	2	3	2
36.10 ARA	0	0	0	1	0
36.10 ARB	0	0	0	1	0
36.10 ARC	1	0	0	1	0
36.10 FRcr	0	0	0	0	0
36.10 FRm	0	0	0	0	0
36.10 FRc	0	0	0	0	0
36.11 ALA	1	0	0	2	2
36.11 ALB	0	0	0	3	2
36.11 ALC	1	0	0	2	2
36.11 FLcr	0	1	0	1	1
36.11 FLm	0	1	0	1	1
36.11 FLc	2	0	0	1	0
36.11 ARA	1	0	0	1	0
36.11 ARB	2	0	0	1	0
36.11 ARC	1	0	0	1	0
36.11 FRcr	0	0	0	0	0
36.11 FRm	0	0	0	1	0
36.11 FRc	1	0	0	1	0
36.12 ALA	1	0	0	2	2
36.12 ALB	3	0	0	1	0
36.12 ALC	1	0	0	2	3
36.12 FLcr	2	1	0	1	1
36.12 FLm	0	2	0	1	1
36.12 FLc	0	0	0	1	1
36.12 ARA	0	0	0	0	0
36.12 ARB	1	0	0	0	0
36.12 ARC	0	0	0	0	1
36.12 FRcr	0	0	0	0	0
36.12 FRm	0	0	0	0	0
36.12 FRc	0	0	0	0	0
36.14 ALA	1	0	0	3	3
36.14 ALB	2	1	0	2	2
36.14 ALC	1	3	3	3	2
36.14 FLcr	1	0	0	1	1
36.14 FLm	1	0	0	1	2
36.14 FLc	2	3	3	2	1
36.14 ARA	1	0	0	1	0
36.14 ARB	1	0	0	1	1
36.14 ARC	1	0	0	1	1
36.14 FRcr	0	0	0	0	0
36.14 FRm	0	0	0	0	0
36.14 FRc	0	0	0	1	0

Tab. 9.16: Mikroradiographische Auswertung der fünf Schafe der Hauptstudie

Mankinscore Tannast Schafe 36.04-36.08						
Schafnummer	Probennummer	Struktur	Zellen	Toluidineblau-O-Färbung	Integrität der Knorpel-Knochen-grenze	Gesamtpunkte
36.04	M-854/A	3	3	2	1	9
	M-854/B	2	2	1	1	6
	M-854/C	1	1	2	1	5
	M-854/D	5	2	3	1	11
	M-854/E	6	3	3	1	13
	M-854/F	6	3	3	1	13
	M-854/G	0	0	0	0	0
	M-854/H	2	0	1	1	4
	M-854/I	3	2	1	1	7
	M-854/J	0	0	0	1	1
	M-854/K	0	0	0	1	1
	M-854/L	0	1	1	0	2
36.05	M-864/A	1	3	1	1	6
	M-864/B	1	2	1	0	4
	M-864/C	2	2	1	1	6
	M-864/D	2	0	0	1	3
	M-864/E	1	1	1	1	4
	M-864/F	1	1	0	1	3
	M-864/G	1	1	1	0	3
	M-864/H	0	0	0	0	0
	M-864/I	0	2	1	0	3
	M-864/J	0	0	0	0	0
	M-864/K	0	0	1	0	1
	M-864/L	0	1	0	0	1
36.06	M-873/A	2	2	2	1	7
	M-873/B	4	2	1	1	8
	M-873/C	6	3	4	1	14
	M-873/D	6	3	4	1	14
	M-873/E	6	3	3	1	13
	M-873/F	0	1	2	1	4
	M-873/G	0	0	1	0	1
	M-873/H	3	0	0	0	3
	M-873/I	1	3	3	0	7
	M-873/J	0	1	1	0	2
	M-873/K	1	2	1	0	4
	M-873/L	0	3	2	0	5
36.07	M-849/A	6	3	4	1	14
	M-849/B	1	2	2	1	6
	M-849/C	6	3	4	1	14
	M-849/D	6	3	4	1	14
	M-849/E	5	2	2	1	10
	M-849/F	0	1	1	0	2
	M-849/G	1	1	1	0	3
	M-849/H	1	1	2	1	5
	M-849/I	3	1	1	1	6
	M-849/J	0	2	1	0	3
	M-849/K	1	2	2	0	5
	M-849/L	2	3	0	1	6
36.08	M-850/A	4	3	2	1	10
	M-850/B	4	2	3	1	10
	M-850/C	6	3	4	1	14
	M-850/D	2	2	2	1	7
	M-850/E	6	3	2	1	12
	M-850/F	5	2	2	1	10
	M-850/H	2	3	2	1	8
	M-850/I	0	0	1	0	1
	M-850/J	4	2	2	0	8
	M-850/K	0	1	2	1	4
	M-850/L	6	3	4	1	14
	M-850/M	1	3	2	1	7

Tab. 9.17: Mankinscore der fünf Schafe der Pilotstudie

Bewertungsskala nach Little 36.04-36.08							
Schaf-nummer	Proben-nummer	Struktur	Chondrozyten-dichte	Zell-klonen	Toluidine-blau-Färbung	Knochen-Knorpel-Grenze	Gesamt-punkte
36.04_c70	M-854/A	9	4	4	4	3	24
	M-854/B	10	4	4	4	3	25
	M-854/C	10	4	4	4	3	25
	M-854/D	6	1	3	2	3	15
	M-854/E	1	1	3	1	3	9
	M-854/F	4	1	3	3	3	14
	M-854/G	0	0	3	1	3	7
	M-854/H	0	1	1	0	3	5
	M-854/I	0	0	3	1	3	7
	M-854/J	0	0	3	4	3	10
	M-854/K	0	0	3	1	3	7
	M-854/L	0	0	3	4	3	10
36.05_c100	M-864/A	7	1	3	1	3	15
	M-864/B	4	0	3	3	3	13
	M-864/C	4	0	3	3	3	13
	M-864/D	1	0	3	0	3	7
	M-864/E	7	1	3	1	3	15
	M-864/F	0	0	3	0	3	6
	M-864/G	4	1	1	1	3	10
	M-864/H	7	1	3	0	3	14
	M-864/I	7	0	3	3	3	16
	M-864/J	1	0	1	0	0	2
	M-864/K	0	0	0	1	3	4
	M-864/L	0	0	0	0	0	0
36.06_c140	M-873/A	4	0	3	1	3	11
	M-873/B	10	4	4	4	3	25
	M-873/C	10	4	4	4	3	25
	M-873/D	10	4	4	4	3	25
	M-873/E	10	4	4	4	3	25
	M-873/F	1	1	3	1	3	9
	M-873/G	2	0	3	3	3	11
	M-873/H	4	0	3	1	3	11
	M-873/I	4	0	3	3	0	10
	M-873/J	0	1	3	3	3	10
	M-873/K	1	0	3	1	3	8
	M-873/L	1	0	3	3	0	7
36.07_nc	M-849/A	10	4	4	4	3	25
	M-849/B	10	4	4	4	3	25
	M-849/C	10	4	4	4	3	25
	M-849/D	10	4	4	4	3	25
	M-849/E	10	4	4	4	3	25
	M-849/F	10	4	4	4	3	25
	M-849/G	2	1	3	3	0	9
	M-849/H	2	1	3	3	3	12
	M-849/I	4	1	3	3	3	14
	M-849/J	0	1	3	3	0	7
	M-849/K	0	0	3	3	3	9
	M-849/L	0	0	3	3	3	9
36.08_c0	M-850/A	6	1	3	2	3	15
	M-850/B	10	1	3	3	3	20
	M-850/C	10	4	4	4	3	25
	M-850/D	2	1	3	2	3	11
	M-850/E	10	4	4	3	3	24
	M-850/F	10	4	4	4	3	25
	M-850/H	5	2	3	2	3	15
	M-850/I	4	1	3	1	3	12
	M-850/J	5	1	3	2	3	14
	M-850/K	10	4	4	4	3	25
	M-850/L	10	4	4	4	3	25
	M-850/M	0	2	4	2	3	11

Tab. 9.18: Histologische Bewertung der fünf Schafe der Pilotstudie nach Little

ICRS visuelle histologische Bewertungsskala 36.04-36.08								
Schaf- nummer	Proben- nummer	Oberfläche	Matrix	Zell- verteilung	Überleben der Zell- populationen	Subchondraler Knochen	Knorpel- mineral- isation	Gesamt- punkte
36.04_c70	M-854/A	0	0	0	0	2	0	2
	M-854/B	0	0	0	0	2	0	2
	M-854/C	0	0	0	0	2	0	2
	M-854/D	0	3	2	3	3	3	14
	M-854/E	0	3	2	3	3	3	14
	M-854/F	0	2	2	3	3	3	13
	M-854/G	3	3	2	3	3	3	17
	M-854/H	3	3	3	3	3	3	18
	M-854/I	3	3	2	3	3	3	17
	M-854/J	3	3	2	1	3	3	15
	M-854/K	3	3	2	3	3	3	17
	M-854/L	3	3	2	3	3	3	17
36.05_c100	M-864/A	0	3	2	3	3	3	14
	M-864/B	0	3	2	3	3	3	14
	M-864/C	0	3	2	1	2	3	11
	M-864/D	0	3	2	3	3	3	14
	M-864/E	0	3	2	3	3	3	14
	M-864/F	3	2	2	3	3	3	16
	M-864/G	0	3	2	3	3	3	14
	M-864/H	0	3	2	3	3	3	14
	M-864/I	0	3	2	3	3	3	14
	M-864/J	0	3	3	3	3	3	15
	M-864/K	3	2	3	3	3	3	17
	M-864/L	3	3	3	3	3	3	18
36.06_c140	M-873/A	0	3	2	3	3	3	14
	M-873/B	0	0	0	0	2	0	2
	M-873/C	3	3	3	3	3	3	18
	M-873/D	3	3	3	3	3	3	18
	M-873/E	3	2	3	3	3	3	17
	M-873/F	0	2	2	3	3	3	13
	M-873/G	0	2	2	3	3	3	13
	M-873/H	0	3	2	3	3	3	14
	M-873/I	0	2	2	2	3	3	12
	M-873/J	3	3	2	3	3	3	17
	M-873/K	0	3	2	3	3	3	14
	M-873/L	0	3	2	3	3	3	14
36.07_nc	M-849/A	0	0	0	0	2	0	2
	M-849/B	0	0	0	0	2	0	2
	M-849/C	0	0	0	0	2	0	2
	M-849/D	0	0	0	0	2	0	2
	M-849/E	0	0	0	0	2	0	2
	M-849/F	0	0	0	0	3	0	3
	M-849/G	0	3	2	3	3	3	14
	M-849/H	0	3	2	3	3	3	14
	M-849/I	0	3	2	3	3	3	14
	M-849/J	3	3	2	3	3	3	17
	M-849/K	3	3	2	3	3	3	17
	M-849/L	3	3	2	3	3	3	17
36.08_c0	M-850/A	0	2	2	3	3	3	13
	M-850/B	0	2	2	3	2	0	9
	M-850/C	0	0	0	1	2	0	3
	M-850/D	0	2	2	3	2	3	12
	M-850/E	0	0	0	0	3	0	3
	M-850/F	0	0	0	1	2	0	3
	M-850/H	0	2	2	3	3	3	13
	M-850/I	0	2	2	3	3	3	13
	M-850/J	0	3	2	3	3	3	14
	M-850/K	0	0	0	0	2	0	2
	M-850/L	0	0	0	0	2	0	2
	M-850/M	3	3	2	3	3	3	17

Tab. 9.19: Histologische Bewertung der fünf Schafe der Pilotstudie nach ICRS

Schaf	Kein FAI/F AI Korr	re/li (0/1)	AC F		MKS AC A zen	MKS AC B zen	MKS AC C zen	MKS AC A per	MKS AC B per	MKS AC C per
36.09	0	0	AC		8	9	4	7	4	6
36.10	0	0	AC		6	6	12	4	6	5
36.11	0	0	AC		7	6	7	11	7	9
36.12	0	0	AC		6	8	1	12	11	9
36.14	0	0	AC		5	2	7	12	5	9
				Mean	6.4	6.2	6.2	9.2	6.6	7.6
				SD	1.1401754 25	2.6832815 73	4.0865633 48	3.5637059 36	2.7018512 17	1.94935886 9
				Min	5	2	1	4	4	5
				Max	8	9	12	12	11	9

Tab. 9.20: Auswertung inklusive statistischer Auswertung der fünf Schafe der Hauptstudie nach Mankin.
Bewertet wurden hier Azetabulum zentral und Azetabulum peripher der Kontrollseite

Schaf	Kein FAI/ FAI Korr	re/li (0/1)	AC; F		MKS AC A zen	MKS AC B zen	MKS AC C zen	MKS AC A per	MKS AC B per	MKS AC C per
36.09	1	1	AC		3	5	13	8	7	7
36.10	1	1	AC		6	13	11	8	7	7
36.11	1	1	AC		6	6	7	12	8	7
36.12	1	1	AC		13	14	9	9	13	6
36.14	1	1	AC		4	11	13	9	2	13
				Mean	6.4	9.8	10.6	9.2	7.4	8
				SD	3.9115214 43	4.0865633 48	2.6076809 62	1.6431676 73	3.9115214 43	2.828427 125
				Min	3	5	7	8	2	6
				Max	13	14	13	12	13	13

Tab. 9.21: Auswertung inklusive statistischer Auswertung der fünf Schafe der Hauptstudie nach Mankin.
Bewertet wurden hier Azetabulum zentral und Azetabulum peripher der operierten Seite

Schaf	Kein FAI/ FAI Korr	re/li (0/1)	AC; F		MKS F Cran 1	MKS F Cran 2	MKS F Cran 3	MKS F Cran 4	MKS F Mitte cen	MKS F Mitte per	MK S F Cau 8	MKS F Cau 9	MKS F Cau 10	MKS F Cau 11
36.09	0	0	F		2	2	2	6	13	7	2	2	0	5
36.10	0	0	F		3	3	3	4	4	3	3	3	2	2
36.11	0	0	F		3	3	3	6	3	3	13	6	7	4
36.12	0	0	F		1	4	5	5	3	4	5	4	4	7
36.14	0	0	F		6	6	5	6	3	1	7	5	6	6
				Mean	3	3.6	3.6	5.4	5.2	3.6	6	4	3.8	4.8
				SD	1.870 8286 93	1.516 57508 9	1.341 6407 86	0.894 4271 91	4.3817 8046	2.190 8902 3	4.35 889 894 4	1.581 1388 3	2.863 5642 13	1.92 353 840 6
				Min	1	2	2	4	3	1	2	2	0	2
				Max	6	6	5	6	13	7	13	6	7	7

Tab. 9.22: Auswertung inklusive statistischer Auswertung der fünf Schafe der Hauptstudie nach Mankin.
Bewertet wurden hier die verschiedenen Uhrzeiten am Femur der Kontrollseite. 1-4 Uhr ist cranial am Femur, 8-11 Uhr ist caudal am Femur und Femur Mitte entspricht 12

Schaf	Kein FAI/ FAI Korr	re/li (0/1)	AC; F		MKS F Cran 1	MKS F Cran 2	MKS F Cran 3	MKS F Cran 4	MKS F Mitte cen	MKS F Mitte per	MKS F Cau 8	MKS F Cau 9	MKS F Cau 10	MKS F Cau11
36.09	1	1	F		4	4	2	0	8	4	13	13	13	12
36.10	1	1	F		2	0	4	7	8	5	13	13	8	4
36.11	1	1	F		7	4	5	13	5	5	11	6	8	7
36.12	1	1	F		6	6	4	6	7	5	7	7	6	7
36.14	1	1	F		4	4	4	6	5	5	8	6	8	7
				Mean	4.6	3.6	3.8	6.4	6.6	4.8	10.4	9	8.6	7.4
				SD	1.949 35886 9	2.190 89023	1.095 44511 5	4.615 19230 4	1.516575 089	0.447 21359 5	2.792 84800 9	3.674 23461 4	2.607 68096 2	2.880 97205 8
				Min	2	0	2	0	5	4	7	6	6	4
				Max	7	6	5	13	8	5	13	13	13	12

Tab. 9.23: Auswertung inklusive statistischer Auswertung der fünf Schafe der Hauptstudie nach Mankin. Bewertet wurden hier die verschiedenen Uhrzeiten am Femur der operierten Seite. 1-4 Uhr ist cranial am Femur, 8-11 Uhr ist caudal am Femur und Femur Mitte entspricht 12 Uhr

Schaf	Kein FAI/FAI Korr	re/li (0/1)	AC; F	per/zen	MKS AC A	MKS AC B	MKS AC C
36.09	0	0	AC	0	7	4	6
36.10	0	0	AC	0	4	6	5
36.11	0	0	AC	0	11	7	9
36.12	0	0	AC	0	12	11	9
36.14	0	0	AC	0	12	5	9
36.09	0	0	AC	1	8	9	4
36.10	0	0	AC	1	6	6	12
36.11	0	0	AC	1	7	6	7
36.12	0	0	AC	1	6	8	1
36.14	0	0	AC	1	5	2	7
				Mean	7.8	6.4	6.9
				SD	2.898275349	2.547329757	3.107338983
				Min	4	2	1
				Max	12	11	12

Tab. 9.24: Vergleich der histologischen Ergebnisse nach Mankin des peripheren und zentralen Azetabulums auf der Kontrollseite

Schaf	Kein FAI/ FAI Korrr	re/li (0/1)	AC; F	per/zen	MKS AC A	MKS AC B	MKS AC C
36.09	1	1	AC	0	8	7	7
36.10	1	1	AC	0	8	7	7
36.11	1	1	AC	0	12	8	7
36.12	1	1	AC	0	9	13	6
36.14	1	1	AC	0	9	2	13
36.09	1	1	AC	1	3	5	13
36.10	1	1	AC	1	6	13	11
36.11	1	1	AC	1	6	6	7
36.12	1	1	AC	1	13	14	9
36.14	1	1	AC	1	4	11	13
				Mean	7.8	8.6	9.3
				SD	3.190262964	3.977715704	2.907843798
				Min	3	2	6
				Max	13	14	13

Tab. 9.25: Vergleich der histologischen Ergebnisse nach Mankin des peripheren und zentralen Azetabulums auf der operierten Seite

Bewertungsskala nach Little 36.09-36.14							
Schaf-nummer	Proben-nummer	Struktur	Chondrozyten-dichte	Zell-klonen	Toluidine-blau-Färbung	Knorpel-Knochen-Grenze	Gesamt-punkte
36.09_c70	M-909/A	6	0	3	2	3	14
	M-909/B	4	1	3	0	3	11
	M-909/C	1	1	3	1	3	9
	M-909/D	0	1	3	1	3	8
	M-909/E	5	1	3	1	3	13
	M-909/F	3	2	3	3	3	14
	M-909/G	5	1	3	2	3	14
	M-909/H	5	1	3	1	3	13
	M-909/I	0	0	3	1	0	4
	M-909/J	0	0	3	0	0	3
	M-909/K	10	4	4	4	3	25
	M-909/L	0	1	3	0	0	4
36.10_c70	M-910/A	4	1	3	2	3	13
	M-910/B	10	4	4	4	3	25
	M-910/C	10	4	4	4	3	25
	M-910/D	1	2	3	3	3	12
	M-910/E	1	1	2	0	3	7
	M-910/F	10	4	4	4	3	25
	M-910/G	4	1	3	1	3	12
	M-910/H	5	1	3	1	3	13
	M-910/I	2	0	3	3	0	8
	M-910/J	0	1	3	2	3	9
	M-910/K	4	0	3	2	3	12
	M-910/L	0	0	3	0	0	3
36.11_c70	M-911/A	6	1	3	2	3	15
	M-911/B	4	1	3	2	3	13
	M-911/C	9	4	4	4	3	24
	M-911/D	9	1	4	1	3	18
	M-911/E	4	0	3	3	3	13
	M-911/F	3	1	3	2	3	12
	M-911/G	6	0	3	3	3	15
	M-911/H	4	0	1	1	0	6
	M-911/I	5	1	3	1	3	13
	M-911/J	0	1	3	1	3	8
	M-911/K	0	1	3	2	0	6
	M-911/L	9	4	4	3	3	23
36.12_c70	M-912/A	6	1	3	1	3	14
	M-912/B	3	1	4	3	3	14
	M-912/C	6	1	3	0	3	13
	M-912/D	1	1	3	2	3	10
	M-912/E	3	3	3	3	3	15
	M-912/F	2	1	3	3	3	12
	M-912/G	5	0	1	1	3	10
	M-912/H	4	0	4	3	3	14
	M-912/I	5	0	3	3	3	14
	M-912/J	0	0	3	3	3	9
	M-912/K	0	2	4	3	3	12
	M-912/L	0	1	1	3	3	8
36.14_c70	M-913/A	5	1	3	3	3	15
	M-913/B	6	1	3	2	3	15
	M-913/C	6	1	3	2	3	15
	M-913/D	1	1	3	1	3	9
	M-913/E	6	2	3	0	3	14
	M-913/F	6	1	4	3	3	17
	M-913/G	1	1	3	2	3	10
	M-913/H	5	1	3	2	3	14
	M-913/I	5	2	4	2	0	13
	M-913/J	0	2	3	3	3	11
	M-913/K	0	0	0	1	3	4
	M-913/L	0	1	3	3	3	10

Tab. 9.26: Histologische Auswertung der fünf Schafe der Hauptstudie nach Little

ICRS visuelle histologische Bewertungsskala 36.09-36.14								
Schaf-nummer	Proben-nummer	Ober-fläche	Matrix	Zell-verteilung	Überleben der Zell-populationen	Subchondraler Knochen	Knorpel-mineralisation	Gesamt-punkte
36.09_c70	M-909/A	0	3	1	3	3	3	13
	M-909/B	0	2	2	3	3	3	13
	M-909/C	0	2	2	3	3	3	13
	M-909/D	3	3	2	3	3	3	17
	M-909/E	0	2	2	3	3	3	13
	M-909/F	0	2	2	1	3	0	8
	M-909/G	0	3	2	3	3	3	14
	M-909/H	0	3	2	3	3	3	14
	M-909/I	3	3	2	3	3	3	17
	M-909/J	3	3	2	3	3	3	17
	M-909/K	0	0	0	0	2	0	2
	M-909/L	3	3	2	3	3	3	17
36.10_c70	M-910/A	0	2	2	3	3	3	13
	M-910/B	0	0	0	0	2	0	2
	M-910/C	0	0	0	0	2	0	2
	M-910/D	0	3	2	3	3	3	14
	M-910/E	0	2	2	1	3	3	11
	M-910/F	0	1	0	0	2	0	3
	M-910/G	0	3	2	3	3	3	14
	M-910/H	0	2	2	3	3	3	13
	M-910/I	0	3	2	3	3	3	14
	M-910/J	3	3	2	3	3	3	17
	M-910/K	0	3	2	3	3	3	14
	M-910/L	3	3	2	3	3	3	17
36.11_c70	M-911/A	0	2	2	1	3	3	11
	M-911/B	0	2	2	3	3	3	13
	M-911/C	0	0	0	0	2	0	2
	M-911/D	0	2	2	1	3	3	11
	M-911/E	0	2	2	1	3	3	11
	M-911/F	0	2	2	1	3	3	11
	M-911/G	0	3	2	3	3	3	14
	M-911/H	0	3	2	3	3	3	14
	M-911/I	0	3	2	3	3	3	14
	M-911/J	3	3	2	3	3	3	17
	M-911/K	3	3	2	3	3	3	17
	M-911/L	0	0	0	0	2	0	2
36.12_c70	M-912/A	0	3	2	3	3	3	14
	M-912/B	0	2	1	3	3	3	12
	M-912/C	0	2	2	3	3	3	13
	M-912/D	0	2	2	3	3	3	13
	M-912/E	0	3	2	3	3	3	14
	M-912/F	0	3	1	3	3	3	13
	M-912/G	0	3	2	3	3	3	14
	M-912/H	0	3	2	3	3	3	14
	M-912/I	0	3	2	3	3	3	14
	M-912/J	3	3	2	1	3	3	15
	M-912/K	0	3	2	3	3	3	14
	M-912/L	0	2	2	1	3	3	11
36.14_c70	M-913/A	0	2	1	3	3	3	12
	M-913/B	0	2	0	3	3	3	11
	M-913/C	0	2	0	1	3	3	9
	M-913/D	3	2	1	3	3	3	15
	M-913/E	0	3	1	3	3	3	13
	M-913/F	0	1	0	0	3	3	7
	M-913/G	3	3	1	3	3	3	16
	M-913/H	0	3	1	3	3	3	13
	M-913/I	0	1	0	0	3	3	7
	M-913/J	3	3	1	3	3	3	16
	M-913/K	3	3	3	3	3	3	18
	M-913/L	3	3	2	1	3	3	15

Tab. 9.27: Histologische Auswertung der fünf Schafe der Hauptstudie nach ICRS

Probe	MW Kollagen- Menge / Nass- gewicht [mg/100 mg]	STABW Kollagen- Menge / Nass- gewicht [mg/100 mg]	CV [%]	MW C2C- Menge / Nass- gewicht [pg/mg]	STABW C2C Menge / Nass- gewicht [ng/mg]	CV [%]	MW GAG- Menge / Nass- gewicht [µg/mg]	STABW GAG- Menge / Nassgewi- cht [µg/mg]	CV [%]
36.09 - ACR	19.4	0.40	2.1	7.0	0.00	0.0	18.7	0.18	1.0
36.09 - ACL	14.3	0.54	3.7	7.9	0.45	5.7	12.4	2.14	17.2
36.09 - FKR	15.9	0.19	1.2	6.8	2.19	32.1	38.0	3.51	9.2
36.09 - FKL	9.4	0.47	5.0	8.8	0.78	8.8	21.0	1.54	7.3
36.10 - ACR	7.8	0.24	3.1	6.5	1.97	30.1	14.6	0.46	3.2
36.10 - ACL	10.6	0.08	0.7	3.1	0.95	30.7	20.6	0.21	1.0
36.10 - FKR	11.8	0.49	4.1	5.2	0.55	10.6	20.4	5.90	28.9
36.10 - FKL	11.7	0.38	3.2	6.1	1.20	19.6	21.1	0.16	0.7
36.11 - ACR	13.1	0.12	0.9	5.4	1.59	29.2	21.2	0.24	1.1
36.11 - ACL	9.7	0.22	2.2	8.8	0.11	1.3	20.5	0.84	4.1
36.11 - FKR	14.0	0.22	1.6	6.5	2.84	43.5	29.0	0.22	0.7
36.11 - FKL	14.0	0.16	1.2	3.6	0.42	11.7	31.7	0.22	0.7
36.12 - ACR	18.4	0.55	3.0	9.8	0.00	0.0	16.1	0.62	3.8
36.12 - ACL	15.2	0.12	0.8	8.8	1.46	16.6	16.9	1.66	9.8
36.12 - FKR	13.6	0.09	0.7	7.8	3.10	39.8	16.1	0.46	2.9
36.12 - FKL	16.7	0.15	0.9	7.6	0.44	5.8	15.4	0.67	4.3
36.14 - ACR	14.8	0.23	1.6	7.2	3.31	46.2	17.7	1.53	8.6
36.14 - ACL	12.6	0.18	1.4	5.6	0.21	3.8	32.0	1.93	6.0
36.14 - FKR	14.1	0.02	0.1	10.4	1.92	18.5	12.5	0.33	2.6
36.14 - FKL	14.2	0.01	0.1	12.4	0.93	7.5	4.5	0.15	3.3

Tab. 9.28: Biochemische Ergebnisse der fünf Schafe der Hauptstudie. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichung und Variationskoeffizient (CV)

9.2 Abbildungen

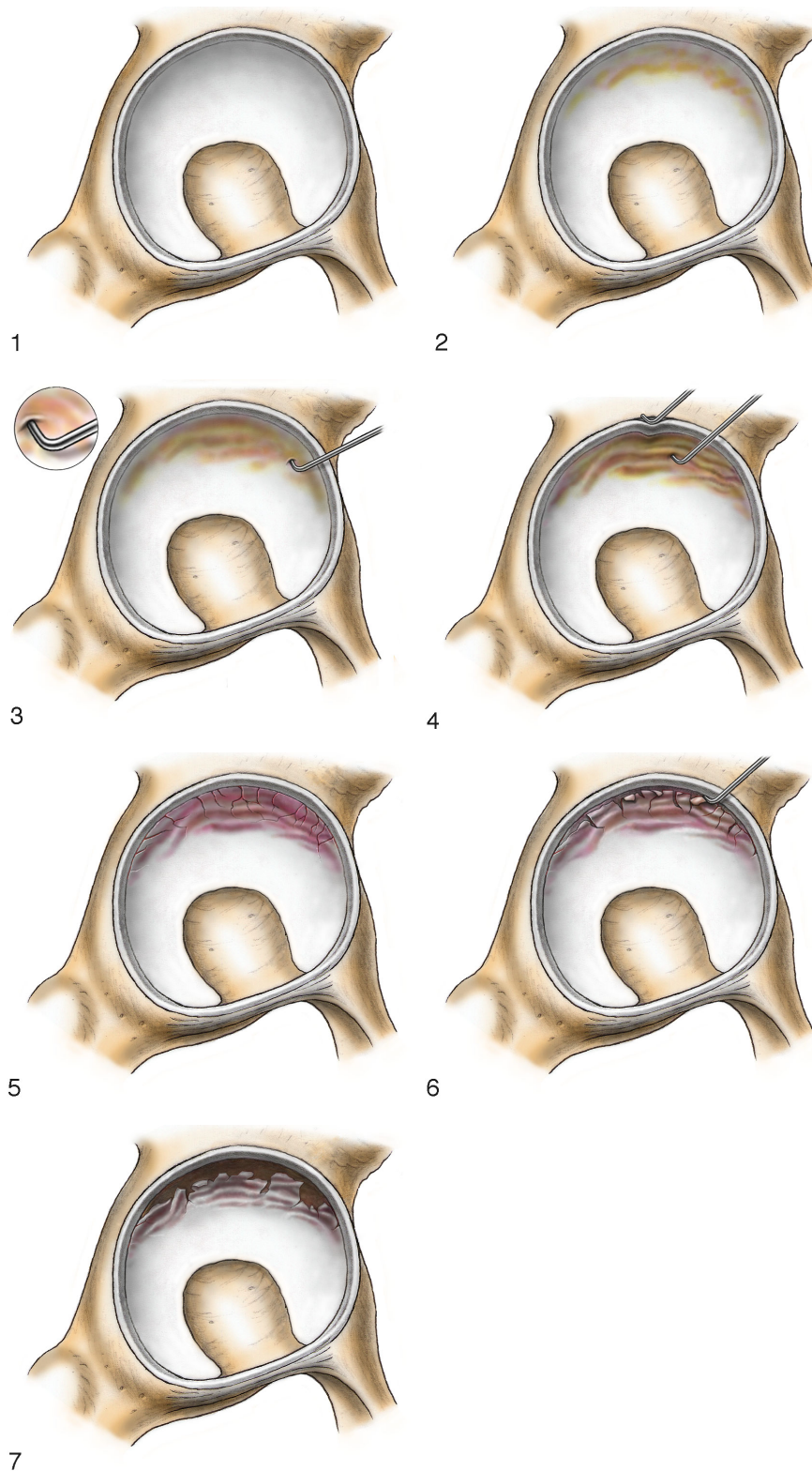


Abb. 9.1: Berner Klassifizierung Knorpel:1: Normal, 2: Discolouration and Fibrillation, 3: Softening and Thinning, 4: Wave sign, 5: a Cleavage tear, 6: Delamination, 7: Exposed bone (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

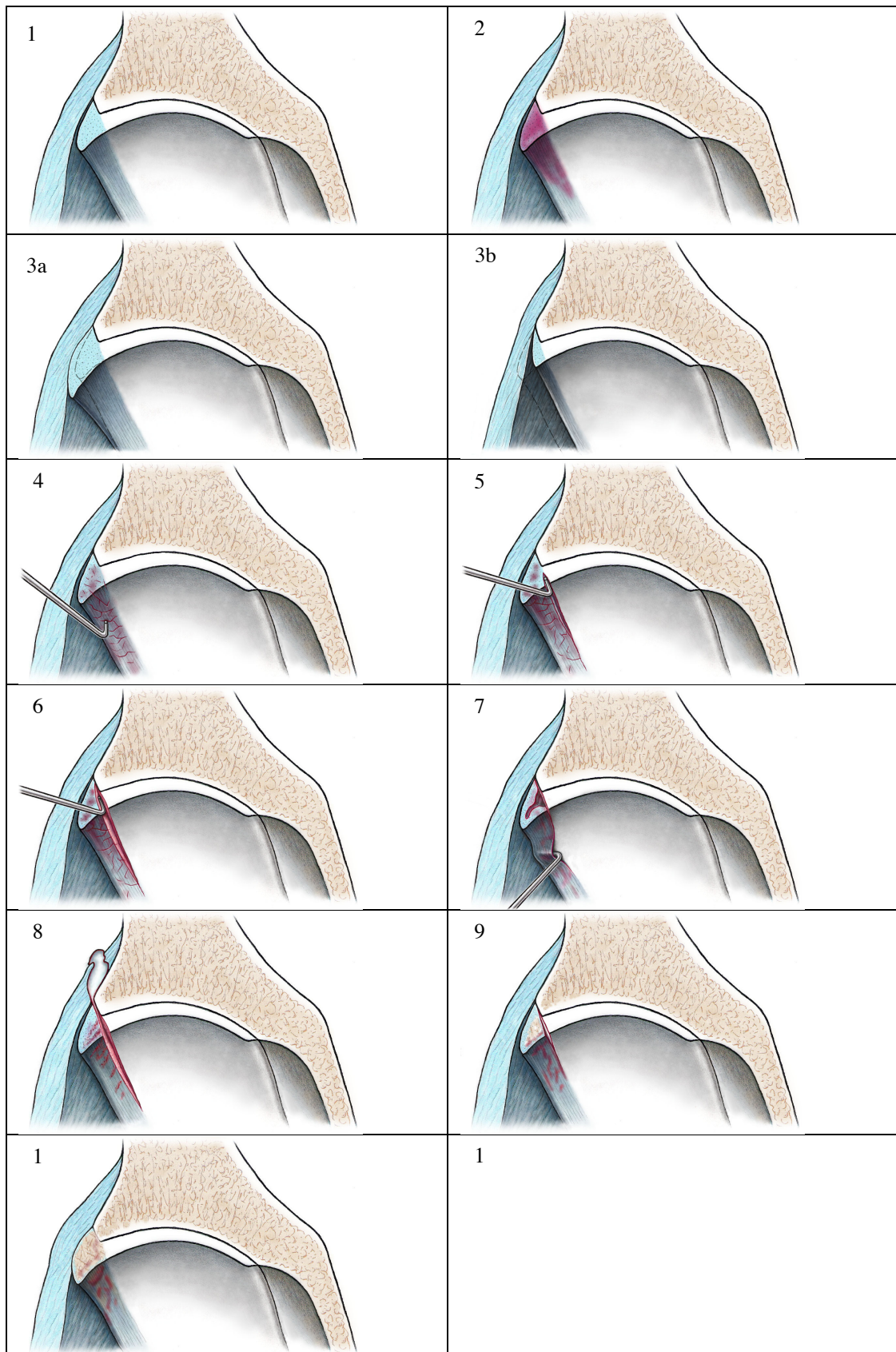


Abb. 9.2: Berner Klassifizierung Labrumschäden: 1: Normal, 2: Discolouration, 3: Hyper (a) or Hypotrophy, 4: Fibrillation, 5: Separation, 6: Labrum tear, 7: Fluffy Labrum, 8: Ganglion, 9: Calcification, 10: Ossification, 11: Absent Labrum (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)



Abb. 9.3: Einteilung des Femurkopf Mitte und Caudal für die histologische Untersuchung

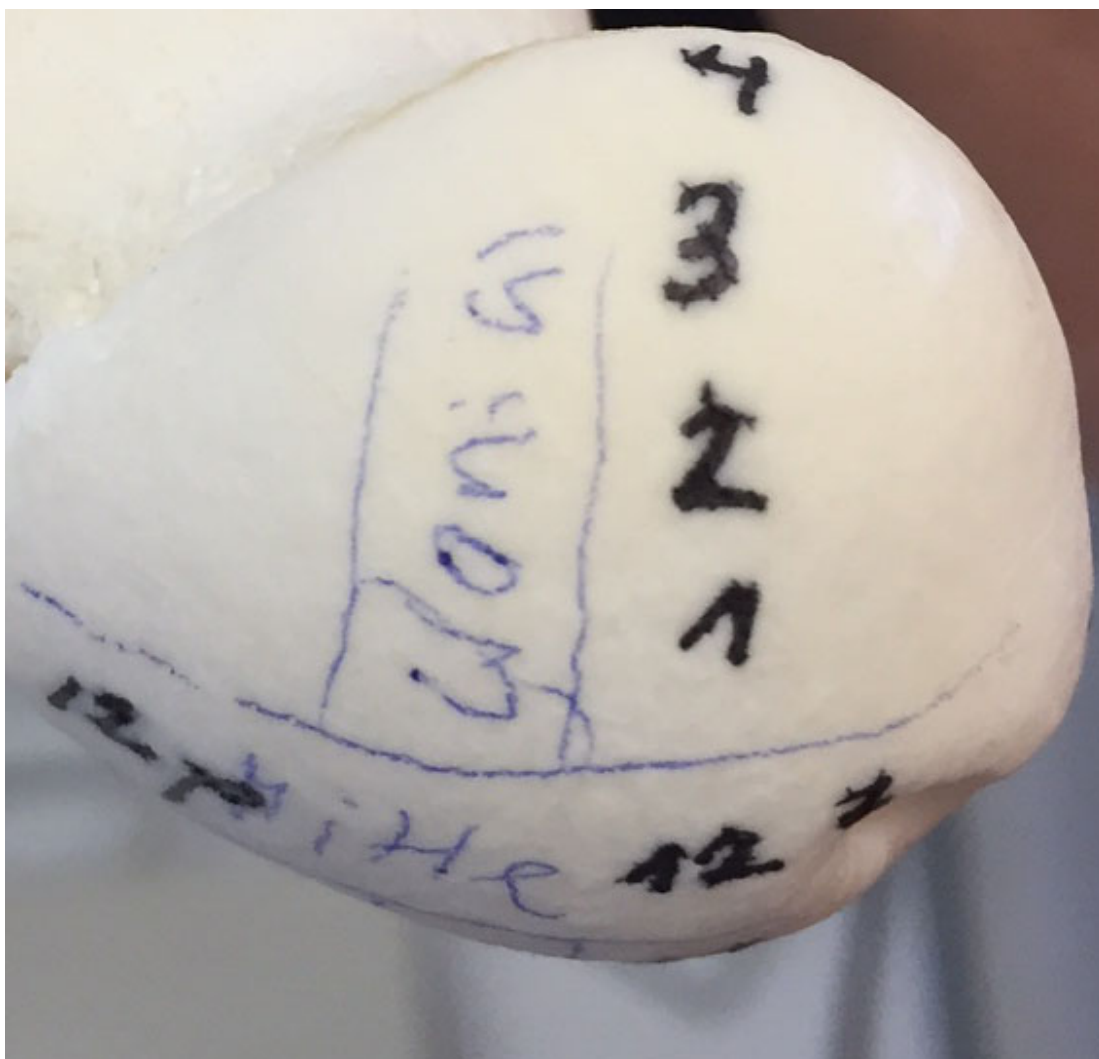


Abb. 9.4: Einteilung des Femurkopf cranial für die histologische Untersuchung

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Frau Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, für deine Unterstützung bei meinem Projekt und deine grosse Hilfsbereitschaft auf dem Weg zur Beendigung dieser Arbeit.

Genauso möchte ich Herrn Prof. Dr. Moritz Tannast herzlichst danken für die tolle Projektleitung und grosse Hilfsbereitschaft auf meinem Weg zur Vollendung der Dissertation.

Ausserdem möchte ich mich sehr bei Frau Dr. Katja Nuss bedanken für die Projektorganisation und deine grosse Hilfe in jeder Situation trotz grossem Arbeitsaufkommen.

Mein grosser Dank geht auch an Herrn Dr. Florian Schmaranzer für seine grosse Hilfe in allen radiologischen Herausforderung die mir bei dieser Arbeit in den Weg gestellt worden sind.

Ein ganz besonders grosser Dank geht an das gesamte Team der MSRU: Danke Käthi für deine tolle Unterstützung vor allem bei der Histologie und bei Übernahme von Schafdiensten, du warst mir immer eine sehr grosse Hilfe und bist die gute Seele der MSRU. Danke an mein tolles Team an Doktoranden, ihr habt meine Zeit dort zu etwas ganz Besonderem gemacht, an die ich so gerne zurückdenke und danke für die immer noch andauernde Freundschaft. Ohne euch alle hätte ich die Arbeit niemals mit so viel Freude fertigstellen können. Boaz, danke für deinen Humor, deine tollen Backkünste, deine Freundschaft und deine immer anhaltende gute Laune. Danke Vanessa für deine Freundschaft, die tollen Ausritte und Spaziergänge. Danke Serah für die Abende an der Limmat und deine so grosse Hilfsbereitschaft. Danke Mike für deine Kletterstunden, deine unendlich grosse Geduld und Ruhe und dein immer offenes Ohr. Danke Philipp für dein tolles Organisationstalent und deine so grosse Zuverlässigkeit. Danke Marie für tolle Spaziergänge, eine wunderschöne Woche auf dem ECVS in Portugal und deine Freundschaft. Danke Flo für deine Hilfe und viele lustige Abende. Danke an Karina für die Beantwortung aller Fragen, deine Wahnsinns IT-Kenntnisse, deine grosse Hilfsbereitschaft und den tollen Einsatz im Schafstall. Danke an Dagmar für deine Freundschaft und deine grosse Lebensfreude und tollen Humor, du hast mich in jedem Moment zum Lachen bringen können. Ich danke dir auch für die tolle Anästhesie der Schafe. Vielen Dank auch an Peter für die tolle Arbeit in der Anästhesie der Schafe. Vielen Dank an Rosita, ohne deinen grossen Arbeitseinsatz, hätten viele Arbeitstage viel

später zu Ende gehen können. Danke auch für deinen tollen Humor und deinen Spass an der Arbeit. Vielen lieben Dank Aymone für deine so grosse Unterstützung bei der Arbeit im Labor. Vielen Dank an Sabine und das ganze Team der GLP-Polizei. Vielen Dank an Salim, ganz besonders für deine tollen Kuchen und so leckeren Thangsgivingeventen. Vielen Dank Aga für deine so grosse Hilfsbereitschaft.

Mein besonderer Dank geht an meine Familie, die mir immer zur Seite steht, mich in allem unterstützt, mich immer auf zu heitern weiss und ohne die schon ein Studium der Tiermedizin nicht möglich gewesen wäre. Ausserdem möchte ich meinem besten Freund und Lebenspartner Georg danken, du bist immer an meiner Seite, stehst voll hinter mir und unterstützt mich in allem. Danke für alles was du für mich tust oder getan hast. Genauso möchte ich Fanny und Kathi danken für eure so grosse Freundschaft und dass ihr immer an meiner Seite seid und ich mit euch über alles reden kann. Danke auch an die besten Studienkollegen und Freunde Lisbeth, Jule und Ute. Ohne euch hätte ich niemals eine so tolle Studienzeit durchlebt und wäre nicht da wo ich heute bin.

Lebenslauf

Vorname Name	Arendt, Larissa Luisa
Geburtsdatum	05.06.1988
Geburtsort	München
Nationalität	deutsch
09/1994–07/1998	Grundschule Gräfelfing, Deutschland
09/1998-07/1999	Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing, Deutschland
09/1999-07/2000	Carl-von-Linde-Gymnasium Kempten, Deutschland
09/2000-07/2007	Hildegardis-Gymnasium Kempten, Deutschland
06/2007	Abitur, Hildegardis-Gymnasium Kempten, Deutschland
09/2008 – 06/2010	Studium der Veterinärmedizin, Szent Istvan Universität Budapest, Ungarn
04/2011-05/2015	Studium der Veterinärmedizin, Universität Leipzig, Deutschland
05/2015	Abschlussprüfung vet. med., Universität Leipzig, Deutschland
09/2015 – 12/2018	Anfertigung der Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg bei der Musculoskeletal Research Unit (MSRU) am Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich Direktor: Prof. Dr. med. vet et phil. II Michael Hottiger
03/2017 – heute	Assistentztierärztin, Tierarztpraxis am Wolfhag, Degersheim
